

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg
Spandauer Damm 130, 1000 Berlin 19

**KREISLAUFWIRKUNGEN
VON DROPERIDOL - EINE KLINISCHE
UND TIEREXPERIMENTELLE STUDIE**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinrich Martin Solf
aus Berlin

1976

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Freien Universität Berlin im Klinikum Charlottenburg
Spandauer Damm 130, 1000 Berlin 19

**KREISLAUFWIRKUNGEN
VON DROPERIDOL - EINE KLINISCHE
UND TIEREXPERIMENTELLE STUDIE**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinrich Martin Solf
aus Berlin
1976

Referent: Prof. Dr. med. J.B. Brückner

Korreferent: Prof. Dr. med. R. Schröder

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

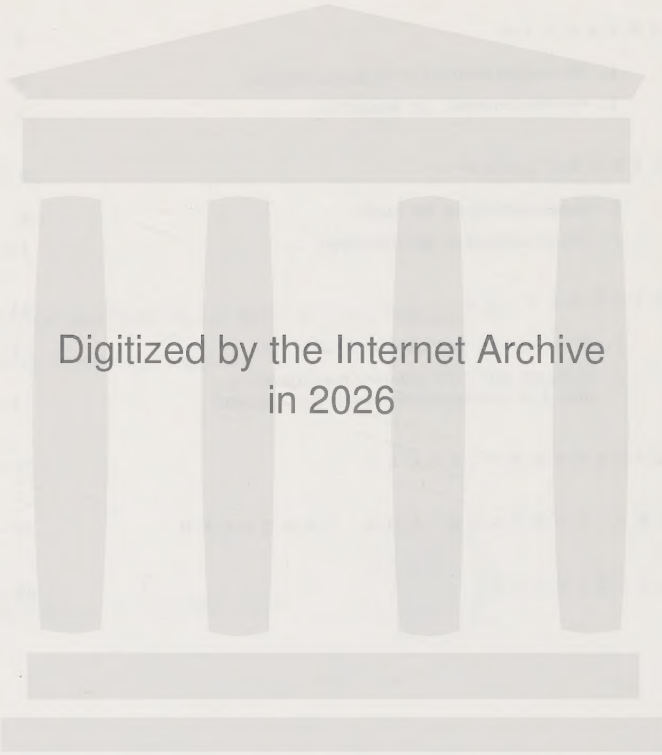
Promoviert am: 17. Dezember 1976



Druck: Zentrale Universitätsdruckerei, V a 4

INHALT

	Seite
EINLEITUNG	1 - 3
METHODIK	4 - 7
1. Tierexperimentelle Untersuchungen	4
2. Untersuchungen am Menschen	7
ERGEBNISSE	8 - 12
1. Untersuchungen am Hund	8
2. Untersuchungen am Menschen	11
DISKUSSION	13 - 20
1. Wirkung auf den großen Kreislauf	13
2. Wirkung auf die Koronardurchblutung und die Energieversorgung des Herzens	17
ZUSAMMENFASSUNG	21 - 22
ABBILDUNGEN UND TABELLEN	23 - 48
LITERATUR	49 - 57



Digitized by the Internet Archive
in 2026

E I N L E I T U N G

Jeder medizinische Eingriff in die körperliche Integrität eines Patienten stellt eine schwerwiegende Entscheidung dar, wenn das Risiko hoch ist. Eine wertfreie Angabe über die Letalitätsquote während oder unmittelbar nach einem operativen Eingriff in Narkose liegt nach jüngsten Mitteilungen bei 0,07 % (39). Das bedeutet, daß mit einem Todesfall bei 1.430 Patienten zu rechnen ist. Als sicher kann angenommen werden, daß anaesthesiologische Maßnahmen nicht unerheblich daran beteiligt sind. Nachdem respiratorische Probleme weitgehend beherrscht werden, führen schwere Kreislaufdepressionen besonders im höheren Alter, allergische Reaktionen, maligne Hyperthermie, Intoxikationen (z.B. Hepatitis nach Halothan, Nierenschädigung durch Methoxyfluran) und technische Schwierigkeiten, um nur einige Ursachen zu nennen, immer wieder zu folgenschweren Komplikationen. Das Bedürfnis nach mehr Sicherheit in der Anaesthesie bleibt deshalb dringend geboten.

Einen Fortschritt auf diesem Wege bedeutete das von DE CASTRO und MUNDELEER 1959 eingeführte Narkoseverfahren, die Neuroleptanalgesie (NLA) (11). Zur Anwendung kommen hierbei das Neuroleptikum Droperidol aus der Gruppe der Butyrophenone und das Analgetikum Fentanyl, ein verhältnismäßig kurzwirkendes, aber hochpotentes Opiat. Die Empfehlung "je länger die Operation, je schwerer der Eingriff und je schlechter der Zustand des Patienten, desto mehr ist die Indikation für die Neuroleptanalgesie gegeben" (85), erfüllte leider nicht die geweckten Hoffnungen. Mit zunehmender Verbreitung in der Klinik wurden Berichte über Komplikationen auch bei diesem Verfahren immer häufiger (36, 50, 83). Gefährliche Kreislaufdepressionen wie Blutdruckabfall, Tachykardie und gelegentlich sogar Kammerflimmern werden unter anderem der Wirkung von Droperidol zugeschrieben. Um unerwünschte Komplikationen zu umgehen, ist deshalb die "klassische NLA" durch schon fast unüberschaubare Modifikationen ergänzt worden. Die Diskussion um die Stellung des Droperidol hierbei ist aber immer noch nicht abgeschlossen. Insbesondere deshalb nicht, weil ihm eine Reihe vorteilhafter Eigenschaften nachgewiesen worden sind, die kurz aufgeführt werden sollen.

Über eine kompetitive Hemmung an den Alpha-Rezeptoren (10, 24, 35, 40, 41, 42, 51, 56, 58, 72, 74, 79, 81, 82) wird ein deutlicher Wirkungsverlust körpereigener Katecholamine herbeigeführt (24, 35). Dadurch wird das Entstehen einer

Zentralisation in Narkose unterdrückt (27, 35), die Überlebenschance im Schock vergrößert (4, 10, 13, 23, 24, 38, 41, 43, 44, 56, 62) und die Nierendurchblutung soll verbessert werden (3, 24, 58). Auf den Herzrhythmus wird ein antiarrhythmischer und antifibrillatorischer Effekt ausgeübt (9, 20, 24, 29, 32, 33, 55, 82). Schließlich sei noch erwähnt, daß Droperidol als das gegenwärtig stärkste Antiemetikum gilt (41), was bei der Verwendung von Opiaten zur Prämedikation, in Narkose und bei der postoperativen Schmerzbekämpfung natürlich sehr vorteilhaft ist.

Bei den oben aufgeführten günstigen Eigenschaften von Droperidol ist es deshalb enttäuschend, daß die in die Neuroleptanalgesie gesetzten Erwartungen sich nicht erfüllt haben. Besonders hervorzuheben sind die in der Einleitungsphase auftretenden Komplikationen wie Blutdruckabfall und Tachykardien. Nun muß eingeräumt werden, daß in dieser Phase beträchtliche Mengen einzelner Anaesthetika verabfolgt werden, um dem Patienten ein angenehmes Einschlafen zu ermöglichen und außerdem das chirurgische Toleranzstadium bald zu erreichen. Die Folge ist, daß hämodynamische Veränderungen auftreten, die im Extremfall zu einem Zusammenbruch der Herz-Kreislauffunktion führen können. Ursächlich verantwortlich sind negativ inotrope Einflüsse auf das Myokard und Veränderungen anderer wichtiger Kreislaufparameter wie Herzfrequenz, Aortendruck, peripherer Widerstand und venöser Rückfluß. Daraus kann für das Myokard ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot resultieren, das zu einer unmittelbaren Störung der Energieversorgung des Herzens führen kann (1, 53, 68, 70). In diesem Zusammenhang ist also die Frage nach der alleinigen Wirkung von Droperidol auf den Kreislauf weiterhin aktuell. Während in den meisten Publikationen über Teilergebnisse berichtet wird, sind umfassende Untersuchungen über allgemeine Kreislaufveränderungen unter besonderer Berücksichtigung der Koronardurchblutung und Energiebilanz des Herzens lediglich von KETTLER (45, 46) am intakten Ganztier und von SONNTAG (70) am Menschen vorgenommen worden.

KETTLER hat an Hunden, nachdem eine Reihe anderer Anaesthetika am gleichen Tier geprüft worden waren, am Schluß der Versuchsserie eine Neuroleptanalgesie durchgeführt und sich auf eine einmalige Messung über die Droperidolwirkung beschränkt. SONNTAG verwendete bei seinen vergleichenden Untersuchungen über verschiedene Anaesthetika zur Messung der Koronardurchblutung die Argon-Fremdgasmethode, die im Gegensatz zum Druckdifferenzverfahren nur ein geringes zeitliches Auflösungsvermögen besitzt, weil der Koronarfluß über einen Zeitraum von fünf

Minuten gemittelt werden muß. Hierdurch wird der Pharmakokinetik nicht voll Rechnung getragen, wenn man berücksichtigt, daß die Konzentration eines intravenös applizierten Anaesthetikums initial steil ansteigt und nach Überschreiten einer Gipfelkonzentration 30 bis 60 Sekunden später als Folge enzymatischen Abbaus, Umverteilung und Bindung an Proteine exponentiell abfällt (60). Da schnelle Änderungen des arteriellen Wirkstoffspiegels die Hämodynamik und damit auch den myokardialen Energiebedarf ändern, sind gerade der zeitliche Verlauf und die maximalen Änderungen der Sauerstoffversorgung des Herzens während der Einleitungsphase von großer Bedeutung.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher, die Kreislaufwirkung des Droperidol und die Beeinflussung des myokardialen Energiebedarfs genauer zu bestimmen.

M E T H O D I K

1. Tierexperimentelle Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden an sieben nicht prämedizierten Bastardhunden mit einem Gewicht zwischen 25 und 44 kg durchgeführt. Bei allen Tieren erfolgte eine intravenöse Einleitung der Narkose mit 3 mg/kg Piritramid (Dipidolor[®], Fa. Janssen, Düsseldorf). Danach wurden die Hunde mit 4 mg/kg Diallylnortoxiferin (Alloferin[®], Fa. Hoffmann-La Roche, Basel) relaxiert, orotracheal intubiert und mit einem Engström-Respirator (ER 300, Fa. LKB Medical, Stockholm) unter Kontrolle der endexpiratorischen CO₂-Konzentration (URAS 4, Fa. Hartmann & Braun, Frankfurt/Main) mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch im Verhältnis 2 : 1 bis zum Versuchsende normoventiliert. Während der Präparation und Eichung, die etwa zwei Stunden dauerten, wurde die Narkose mit 1 mg/kg x h Piritramid und 0,1 mg/kg x h Alloferin unterhalten. Durch intermittierende Blutgasanalysen (IL 413, Fa. Instrumentation Lab.) wurden arterieller PO₂ und der Säure-Basen-Status kontrolliert und bei Abweichung von der Norm korrigiert.

Unter Röntgenkontrolle wurden über Seitenäste der A. und V. brachialis Druckmeßkatheter in den Aortenbogen bzw. in die V. cava superior, nahe der Einmündung in den rechten Vorhof, vorgeschoben. Von den Seitenästen der Aa. femorales aus wurde ein Thermoelement in den Aortenbogen, ein Katheter-Tipmanometer (Millar PC 350) und ein Druckmeßkatheter in den linken Ventrikel sowie über die V. femoralis ein Druckmeßkatheter in den Hauptstamm der A. pulmonalis und ein weitlumiger Injektionskatheter in den rechten Vorhof plaziert. Über elektrische Druckwandler (Bell & Howell Ltd., Typ CEC 4-327 L 223) und Verstärker (DCB-4, Fa. ifd, Mühlheim) wurden der Aorten-, Arteria pulmonalis-, zentralvenöse- und linksventrikuläre Druck gemessen. Die Impulse des Tipmanometers wurden über einen Statham-Amplifier SP 1400 verstärkt. Das so erhaltene Signal wurde über einen Differentiator (DPE-3 B, Fa. ifd, Mühlheim) mit einer Eckfrequenz von 100 geleitet, um die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel dp/dt fortlaufen zu messen. Das über den zweiten intraventrikulären Katheter gewonnene Signal wurde unter Zuhilfenahme eines Druckbegrenzers so verstärkt, daß der enddiastolische Druck

im linken Ventrikel (PLVED) exakt bestimmt werden konnte.

Über die V. jugularis wurde ein Druckdifferenzkatheter nach BRETSCHNEIDER (7, 37) in den Sinus coronarius eingeführt. Die Abdichtung gegen die Sinuswand und die Fixierung des Katheters erfolgten mit einer am Katheterende befestigten und mit Kontrastmittel aufgeblasenen Manschette. Die Lage des Katheters wurde fluoroskopisch durch Darstellung des Sinus coronarius nach retrograder Kontrastmittelinjektion und durch Oxymetrie des koronarvenösen Blutes kontrolliert. Die Messung des Koronarflusses erfolgte über einen Druckdifferenzrezeptor (Hewlett Packard, Modell 267 BC) und einem Trägerfrequenzverstärker (Hottinger Baldwin Meßtechnik). Die erhaltenen Meßimpulse wurden analog radiziert (Gersing & Hess) und über ein Digitalvoltmeter als Koronarfluß pro Minute direkt angezeigt. Der gemessene Koronarfluß wurde auf 100 g linker Ventrikel umgerechnet. Hierbei wurde berücksichtigt, daß - entgegen früheren Angaben (30, 61) - über den Sinus-coronarius-Ausfluß nur 75 % der Durchblutung des linken Ventrikels erfaßt werden (34, 76). Die arterio-koronarvenöse und koronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz wurde durch Messungen von arteriellen und koronarvenösen Blutproben auf den Hämoglobingehalt und die O₂- und CO-Hämoglobinsättigung mit einem CO-Oxymeter (Modell 182, Instrumentation Lab.) in einem Arbeitsgang (Dreifachbestimmung) ermittelt. Die Berechnung ist folgende:

$$AVDO_2 = SO_2 \text{ arteriell} \times (Hb \times 1,37) - SO_2 \text{ venös} \times (Hb \times 1,37).$$

Alle Drucke, die Mitteldrucke, der mittlere Koronarfluß, dp/dt max, HZV und die aus einer EKG-Standardableitung ermittelte Herzfrequenz, wurden direkt auf einem Rechner (DAS I, Fa. ifd, Mühlheim) unter Zugrundelegung von 10 QRS-Intervallen verarbeitet und zum gewählten Meßzeitpunkt ausgedruckt (Kienzle D 44, Villingen). Gleichzeitig wurden die Drucke, das dp/dt max, eine EKG-Standardableitung und der phasische Koronarfluß fortlaufend mit einem 8-Kanal-Pigmentschreiber EK 21, Fa. Hellige, Freiburg) registriert. Zu den Meßzeitpunkten erfolgten Schnellschreibungen und eine Registrierung der Mitteldrucke und des mittleren Koronarflusses. Das Herzminutenvolumen (CO, HZV) wurde mit der Kälteverdünnungsmethode in der Modifikation nach SLAMA und PIIPER (25, 67, 73) mit dem Herzzeitvolumenmeßgerät (BN 6560, Fa. Fischer KG, Göttingen) ermittelt und auf das Körpergewicht bezogen. Hieraus ergibt sich der Cardiac-Index (CI). Der periphere Widerstand (TPR) und der Koronarwiderstand (CVR) wurden nach folgenden

Quotienten berechnet:

$$\text{TPR} = \frac{\text{Mittlerer Aortendruck} - \text{CVP}}{\text{CI}} \quad (\text{mmHg/ml/min} \times \text{kg})$$

$$\text{CVR} = \frac{\text{Mittlerer diastolischer Druck} - \text{CVP}}{\text{MBF}} \quad (\text{mmHg/ml/min} \times 100 \text{ g})$$

Das Produkt aus $\text{AVDO}_2 \text{ cor}$ und MBF ergab den myokardialen Sauerstoffverbrauch (MVO_2). Die äußere Herzarbeit (LVW) wurde als Verdrängungsarbeit $\bar{P}_{\text{sys.}} \times \text{HZV}/100 \text{ g}$ linker Ventrikel ($\text{mmHg} \times \text{ml/kg} \times \text{min}$) errechnet. Zur Ermittlung des Wirkungsgrades (EME) wurde die Herzarbeit über das kalorische Energieäquivalent in $\text{ml O}_2/\text{min} \times 100 \text{ g}$ umgerechnet und zum myokardialen Sauerstoffverbrauch in prozentuale Beziehung gesetzt.

Alle Meßgeräte wurden vor Versuchsbeginn geeicht, in regelmäßigen Abständen elektrisch abgeglichen oder durch Einbringen von Eichlösungen kalibriert. Die Hb-Angabe und das CO-Oxymeter wurden durch Parallelmessungen nach der Hb-Cyanmethode vor Versuchsbeginn überprüft.

Während der Präparationszeit bis zum Beginn des eigentlichen Versuches erhielten die Versuchstiere 500 ml 10 %ige Laevulose und 40 mval Kaliumlaktat infundiert. Messungen des Natrium- und Kaliumspiegels im Serum ergaben vor Versuchsbeginn Werte, die innerhalb des Normbereiches lagen. Es wurde darauf geachtet, daß die Temperatur des Versuchstieres zwischen 37° bis $38,5^\circ \text{ C}$ während der gesamten Versuchsdauer lag. Vor Einführen der Katheter erhielten die Tiere 5 mg/kg Heparin (Liquemin[®], Fa. Hoffmann-La Roche, Basel), in zweistündigen Abständen wurden 2 mg/kg nachinjiziert.

Die Präparation der Gefäße und das Einlegen der Katheter sowie die erforderlichen Eichungen dauerten zwei bis drei Stunden.

Nachdem alle Vorbereitungen abgeschlossen waren, wurde den Versuchstieren Droperidol (Dehydrobenzperidol[®], Fa. Janssen, Düsseldorf) in den Dosierungen von 0,2; 0,4 und 0,8 mg/kg randomisiert innerhalb von 20 Sekunden zentralvenös injiziert. Die Messungen erfolgten zur 1., 3., 5., 10. und 20. Minute.

Nach Versuchsende wurden die Tiere durch Injektion von Kaliumchlorid getötet,

die Lage aller Katheter autoptisch kontrolliert, das Herz entnommen und der linke Ventrikel gewogen.

Für alle gemessenen Parameter wurden die Mittelwerte ($\bar{x}$), die Standardabweichung (s) und der mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) mit Hilfe programmierbarer Rechner ermittelt. Als statistische Prüfmethode wurde der Student t-Test für verbundene Wertpaare (16) verwendet.

2. Untersuchungen am Menschen

In dieser Untersuchung kam Droperidol in Dosierungen von 0,2 und 0,4 mg/kg intravenös an jeweils zehn nicht prämedizierten Patienten zur Anwendung. Alle waren in einem guten körperlichen Allgemeinzustand, AZ I nach dem Schlüssel der American Society of Anaesthesiologists (2). Das durchschnittliche Alter betrug 29 Jahre. Zu den Messungen, die stets in gleicher Weise vorgenommen wurden, kamen die Patienten liegend in den Vorbereitungsraum der Anaesthesie. Hier wurden Blutdruck nach Riva-Rocci und die Herzfrequenz über einen angeschlossenen EKG-Monitor (Hellige SC-8702) gemessen. Um psychogene Wirkungen auf den Kreislauf auszuschließen, wurden die Patienten über den Zeitpunkt der Injektion nicht unterrichtet. Nachdem der Kontrollwert über eine Beobachtungsperiode von fünf Minuten unverändert blieb, wurde Droperidol innerhalb von 20 Sekunden intravenös injiziert. Nach Beendigung der Injektion wurden Blutdruck und Herzfrequenz zur 0,5., 1., 2., 3., 5., 10., 15., 20., 25. und 30. Minute gemessen. Von den gemessenen Parametern wurden die maximalen Änderungen bestimmt und davon die Mittelwerte und deren Standardabweichung berechnet.

Außerdem wurden Veränderungen der Bewußtseinslage registriert. Hierzu wurde eine klinisch gebräuchliche Unterteilung verwendet:

1 = wach, 2 = müde und ruhig, 3 = schläft leicht, erweckbar. Nebenwirkungen wie z.B. extrapyramidale Erscheinungen wurden, wenn sie auftraten, protokolliert.

ERGEBNISSE

1. Untersuchungen am Hund

Die Abbildung 1 zeigt anhand einer Originalregistrierung die gemessenen Herz-Kreislaufparameter (EKG, Aortendruck, Herzzeitvolumen, Koronardurchblutung, Pulmonalarteriendruck, Druck im linken Ventrikel, zentralvenöser Druck, maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit und enddiastolischer Druck im linken Ventrikel) nach intravenöser Injektion von Droperidol 0,8 mg/kg am Hund (Versuch Nr. 494, Körpergewicht 27 kg und Gewicht des linken Ventrikels 109,5 g). Hieraus ist zu entnehmen, daß die maximalen Kreislaufänderungen während der 1. bis 5. Minute auftraten. Das HZV stieg von 3,89 auf 4,28 ml/min, die Herzfrequenz nahm von 96 auf 105 Schläge/min zu, die Koronardurchblutung erhöhte sich von 66 auf 75 ml/min, die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit stieg von 1.440 auf 1.480 mmHg/sec, der mittlere Aortendruck fiel von 75 auf 71 mmHg, der zentralvenöse Druck ging von 3,2 auf 2,2 mmHg geringfügig zurück, der Pulmonalarteriendruck verringerte sich von 12 auf 10 mmHg und der linksventrikuläre enddiastolische Druck nahm von 13 auf 6 mmHg ab.

Nachfolgend werden die Ergebnisse aller Versuche beschrieben, die im Tierexperiment gewonnen wurden. Die Kontrollwerte im steady-state unter Piritramid-Basisnarkose stellen die Ausgangssituation vor Applikation der Testsubstanz dar. Von den gemessenen und berechneten Kreislaufparametern sind die Mittelwerte und deren Standardabweichungen als Funktion der Zeit in den Tabellen 1 bis 6 und Abbildungen 2 bis 7 wiedergegeben. Signifikante Änderungen sind in den Tabellen mit Sternchen besonders gekennzeichnet.

Wirkung von Droperidol 0,2 mg/kg:

Die Herzfrequenz stieg signifikant von 106 auf 115 Schläge/min insgesamt an. Während dabei der Schlagvolumenindex nur unwesentlich von 1,08 auf 1,14 zunahm, erhöhte sich signifikant der Cardiac-Index von 114,5 auf 125,0 ml/kg x min etwas deutlicher. Der mittlere Aortendruck fiel signifikant zur ersten Minute von 100 auf 97 mmHg und änderte sich dann kaum noch. Ebenfalls zur ersten Minute

nahm der periphere Widerstand signifikant von 0,93 auf 0,83 mmHg/ml/min x 100 g ab und erreichte den Ausgangswert nicht wieder. Zu einer sehr geringen Abnahme kam es beim Pulmonalarteriendruck und zentralvenösen Druck. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck sank gering von 12 auf 10 mmHg ab. Die maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit erhöhte sich mäßig von 1.840 auf 1.940 mmHg/sec. Die Koronardurchblutung stieg signifikant von 83 auf 91 ml/min x 100 g bei gleichzeitig signifikantem Abfall des Koronarwiderstandes von 1,14 auf 1,08 mmHg/ml/min x 100 g bis zur dritten Minute an und näherte sich dann wieder dem Ausgangswert. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch nahm von 9,4 auf 10,3 ml/min x 100 g zu und blieb geringfügig erhöht. Die Herzarbeit stieg von 12.700 auf 13.874 mmHg x ml/kg x min zur dritten Minute gering an und blieb leicht erhöht. Der Wirkungsgrad änderte sich praktisch nicht.

Wirkung von Droperidol 0,4 mg/kg:

Hierbei kam es nur zu einer geringen Frequenzzunahme. Während der Schlagvolumenindex von 1,07 auf 1,13 ml/kg zur 1. Minute sich nur unwesentlich erhöhte, kam es zur gleichen Zeit zu einer signifikanten Erhöhung des Cardiac-Index von 121,4 auf 129,7 ml/kg x min, danach kam es zu einer langsamen Rückkehr zu den Ausgangswerten. Der mittlere Aortendruck fiel signifikant von 98 auf 96 mmHg gering ab und blieb auf diesem Wert. Ebenfalls nahm der periphere Widerstand in der 1. Minute signifikant von 0,87 auf 0,80 mmHg/ml/kg x min ab, blieb für zehn Minuten erniedrigt und erreichte am Ende der Messung noch nicht wieder den Ausgangswert. Der Pulmonalarteriendruck sank von 13,7 auf 12,6 mmHg sehr gering ab. Keine Änderungen erfuhren der zentralvenöse und linksventrikuläre enddiastolische Druck. Die maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit änderte sich ebenfalls kaum. Zu einem signifikanten Anstieg der Koronardurchblutung von 81 auf 87 ml/min x 100 g bei gleichzeitigem Abfall des Koronarwiderstandes von 1,19 auf 1,11 mmHg/ml/min x 100 g kam es bis zur 10. Minute. Die $AVDO_{2\text{ cor}}$ blieb dabei unverändert. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch stieg nur sehr gering an. Die Herzarbeit nahm in der 1. Minute signifikant geringfügig zu und lag zum Schluß etwas unter dem Ausgangswert. Der Wirkungsgrad nahm von 21,6 auf 19,9 % ab.

Wirkung von Droperidol 0,8 mg/kg:

Die Herzfrequenz erhöhte sich signifikant insgesamt von 104 auf 117 Schläge/min.

Dabei nahm der Cardiac-Index von 120 auf 137 ml/kg x min signifikant zu und blieb erhöht. Der Schlagvolumenindex nahm zur 5. Minute signifikant leicht von 1,16 auf 1,34 ml/kg zu und nahm dann wieder ab. Der mittlere Aortendruck fiel signifikant von 98 auf 94 mmHg insgesamt ab. Bis zur 5. Minute erniedrigte sich der periphere Widerstand von 0,84 auf 0,74 mmHg/ml/kg x min signifikant und stieg dann langsam, ohne den Ausgangswert wieder zu erreichen, an. Der Pulmonalarteriendruck sank von 14,1 auf 12,7 mmHg und der zentralvenöse Druck von 3,4 auf 2,7 während der Beobachtungszeit sehr gering ab. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck war von 10,9 auf 8,4 zum Schluß signifikant erniedrigt. Die maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit nahm von 1.841 auf 1.955 zur 10. Minute zu und blieb etwas erhöht. Zu einem signifikanten Anstieg der Koronardurchblutung von 81 auf 95 ml/min x 100 g kam es bis zur 5. Minute; in der Folgezeit blieb sie noch über dem Ausgangswert signifikant erhöht. Der Koronarwiderstand fiel signifikant bis zur 3. Minute von 1,19 auf 1,03 mmHg/ml/min x 100 g ab und blieb signifikant deutlich erniedrigt. Die $AVDO_2$ cor blieb praktisch unverändert. Lediglich zur 10. Minute war sie von 11,7 auf 11,0 % etwas geringer. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch stieg signifikant von 8,3 auf 11,1 ml/min x 100 g in der 1. Minute, nahm dann langsam ab und blieb bis zum Schluß etwas erhöht. Die äußere Herzarbeit erhöhte sich signifikant von 13.494 auf 15.090 mmHg/ml/kg x min bis zur 3. Minute und kehrte dann auf den Ausgangswert zurück. Der Wirkungsgrad war zur 1. Minute von 22,9 auf 21,0 % signifikant erniedrigt und blieb danach unter dem Ausgangswert.

In den Tabellen 7 und 8 und Abbildungen 8 und 9 werden die maximalen Kreislaufänderungen von Droperidol 0,2; 0,4 und 0,8 mg/kg am Hund zur 3. Minute miteinander verglichen. Hieraus kann folgendes entnommen werden:

1. Der Einfluß von Herzfrequenz, Cardiac-Index, myokardialen Sauerstoffverbrauch und Koronarwiderstand erscheinen am ausgeprägtesten. Die Veränderungen des peripheren Widerstandes, des Aortendrucks, der äußeren Herzarbeit und des Wirkungsgrades sind mäßig. Keine relevanten Änderungen sind beim Pulmonalarteriendruck, zentralvenösen Druck, linksventrikulären enddiastolischen Druck und der arterio-koronarvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz zu beobachten.

2. Die deutlichsten Veränderungen werden bei der Droperidoldosis von 0,8 mg/kg hervorgerufen. In Prozenten ausgedrückt ergeben sich folgende Verschiebungen:

Die Herzfrequenz steigt um 8,7 %, der Cardiac-Index um 11,6 % und der Schlagvolumenindex um 1 %. Der periphere Widerstand fällt um 12 % und der Pulmonalarteriendruck um 1,5 %. Ohne wesentliche Änderungen bleiben der zentralvenöse Druck, der linksventrikuläre enddiastolische Druck und die maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit. Zu einer deutlichen Steigerung kommt es bei der Koronardurchblutung um 16,2 % und dem myokardialen Sauerstoffverbrauch um 32,5 %. Der Koronarwiderstand ist um 13,5 % erniedrigt. Unverändert bleibt die arterio-koronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz. Die äußere Herzarbeit nimmt um 11,8 % zu und der Wirkungsgrad um 1,6 % ab.

3. Eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung besteht nicht. Es läßt sich lediglich eine Tendenz dahin erkennen, daß mit zunehmender Dosis die Kreislauffeffekte deutlicher werden.

2. Untersuchungsergebnisse beim Menschen

An zwei Kollektiven zu jeweils zehn Personen wurde Droperidol in der Dosierung von 0,2 und 0,4 mg/kg verabreicht. In den Tabellen 9 und 10 und den Abbildungen 10 und 11 sind die Ergebnisse wiedergegeben. Hierbei ergaben sich qualitativ ähnliche Resultate. Bei der niedrigen Dosierung wurde ein leichter Anstieg des systolischen Drucks um 6 mmHg bis zur 2. Minute und anschließend ein kontinuierlicher Abfall um 12,5 mmHg unter dem Ausgangswert beobachtet. Der diastolische Druck fiel langsam um insgesamt 5 mmHg ab. Bei allen Probanden stieg unmittelbar nach der Applikation die Herzfrequenz an. Der maximale Anstieg von 15,8 Schlägen/min (= 16,9 %) wurde schon nach 30 Sekunden erreicht. Nach 10 Minuten stellte sich die Ausgangsfrequenz wieder ein und lag am Schluß der Beobachtungsperiode um 7,5 Schläge/min darunter.

Die Wirkung der höheren Droperidoldosis war ausgeprägter. Der systolische Druck stieg bereits nach 30 Sekunden maximal um 16,6 mmHg an und blieb über die Dauer von 5 Minuten erhöht. Danach fiel er um 4 mmHg unter den Ausgangswert und blieb auf diesem Niveau. Der diastolische Druck stieg ebenfalls nach 30 Sekunden maximal um 7 mmHg und erreichte nach 5 Minuten seinen Ausgangswert wieder. Bis zum Schluß trat eine weitere Erniedrigung um 7 mmHg ein. Die Herzfrequenz nahm nach 30 Sekunden maximal um 30 Schläge/min (= 43,7 %) zu und kehrte erst nach 15 Minuten auf den Ausgangswert zurück. Am Ende der Beobachtungszeit, nach 30 Minuten, war die Frequenz

um 5 Schläge/min verlangsamt.

Über die Veränderung der Bewußtseinslage wurde registriert (Tabelle 11), daß 5 Minuten nach der Applikation von Droperidol 17 Patienten ruhig und müde wirkten. Drei klagten über innere Unruhe mit anfänglich starkem Herzklopfen. Nach 10 Minuten waren alle in einem schlafähnlichen Zustand, aus dem sie jederzeit leicht erweckbar waren bzw. angesprochen werden konnten. Bei 2 Patienten wurden extrapyramidale Reaktionen wie Kau- und Schmatzbewegungen, Herausstrecken der Zunge, Grimassieren, gelegentliches Kopfanheben und Nesteln mit den Händen beobachtet.

DISKUSSION

Obwohl das Herz-Kreislaufsystem eine funktionelle Einheit darstellt, sollen zur besseren Übersicht die Ergebnisse zunächst am großen Kreislauf und anschließend der Einfluß auf das Myokard besprochen werden.

1. Wirkung auf den großen Kreislauf

Die wohl bekannteste Eigenschaft von Droperidol ist seine alphablockierende Wirkung auf das Gefäßsystem (72, 79, 81, 82). Dieses Phänomen wird in Arbeiten über Droperidol immer wieder erwähnt. Es erscheint jedoch angebracht, weil meist nur über Teilergebnisse berichtet wird, etwas ausführlicher darauf einzugehen.

Bei eigenen tierexperimentellen Untersuchungen kamen Dosierungen von 0,2; 0,4 und 0,8 mg/kg zur Anwendung, wobei die niedrigste Dosierung in der Klinik jetzt allgemein gebräuchlich ist. Sowohl qualitativ als auch quantitativ konnten zwischen den einzelnen Dosierungen keine wesentlichen Unterschiede beobachtet werden. Deshalb soll auf die geringen Unterschiede zwischen den einzelnen Dosierungen nicht weiter eingegangen werden. Der vorübergehende Abfall des peripheren Widerstandes um 9 bis 13 % bis zur 5. Minute und nachfolgende Wiederanstieg, der nach zwanzig Minuten noch nicht zum Ausgangswert zurückführte, muß als Ausdruck einer Alpha-Blockade gewertet werden (24, 35, 41, 58, 72, 79, 81, 82, 20). Über das Ausmaß einer Alpha-Blockade und die dabei verwendeten Dosierungen werden sehr unterschiedliche Angaben gemacht. Aus pharmakologischer Sicht reichen bereits 0,03 mg/kg aus, um eine Adrenalinumkehr auszulösen, die als komplette Alpha-Blockade gilt (42, 78). Das müßte bedeuten, daß man in der Klinik mit etwa 5 mg beim erwachsenen Menschen auskommen könnte. Experimentelle und klinische Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß auch bei sehr hohen Droperidoldosierungen noch Katecholaminauswirkungen nachzuweisen waren (4, 10, 35, 58, 79). BÖHMERT (4, 5) verwendet bis zu 500 mg am Tag, um die Zentralisation im Schock zu durchbrechen. SCHÄER (71) beobachtete trotz Vorbehandlung mit Droperidol bis zu 100 mg noch Katecholaminauswirkungen bei Patienten, die an einem Phäochromozytom operiert wurden. Es wird daraus geschlossen, daß entweder die Blockade unvollständig ist oder nur von kurzer Dauer sein kann. PASSIAN (58) hat deshalb in experimentellen Untersuchungen am Hund versucht, das Ausmaß einer Alpha-Blockade zu definieren.

Ausgehend von der Tatsache, daß in den Nierengefäßen nur Alpha-Rezeptoren vorliegen (78), wurden 100 % Alpha-Blockade als der Zustand festgelegt, bei dem die Durchblutung auf Noradrenalingabe sich nicht mehr änderte. Dieser Zustand wurde bei einer Dosierung von 4 mg/kg erreicht, was einer Gesamtmenge von 280 mg beim erwachsenen Menschen entsprechen würde. Bei einer wesentlich geringeren Dosierung von 0,5 mg/kg betrug die Alpha-Blockade 30 % weniger. Am Ende der Messungen nach 120 Minuten bestand noch eine Alpha-Blockade von 40 %. CORSEN (10), WHITWAM (81) und HEMPELMANN (35) geben eine Blockadedauer von ca. 12 Minuten an, allerdings unter anderen Versuchsbedingungen. Die Forschungsgruppe um RENEMAN (79) bestätigte in neueren Untersuchungen im wesentlichen diese Angaben. Sie stellte zudem aber noch fest, daß bei vergleichenden Untersuchungen an verschiedenen Gewebepreparaten die Wirkung auf arterielle Gefäße am größten ist. Außerdem wiesen sie nach, daß zur Durchbrechung einer histaminbedingten Vaskonstriktion höhere Droperidolmengen erforderlich sind als bei einer durch Noradrenalin. Da vasoaktive Amine ganz wesentlich am Schockablauf beteiligt sind (52), lassen sich damit auch die klinischen Beobachtungen erklären, weshalb erst nach sehr hohen Droperidolgaben die Zentralisation im Schock aufgehoben werden konnte. DIETZEL (15) fand, daß mit der Alpha-Blockade auch eine Kapazitätzunahme des Niederdrucksystems verbunden ist. Dieses sogenannte "blood pooling" wurde mit 6 bis 7 ml/kg berechnet. Der venöse Rückfluß soll dabei nur gering herabgesetzt sein. In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß die Überlebensrate von Hunden im hämorrhagischen und Ratten im traumatischen Schock, die mit Droperidol vorbehandelt waren, deutlich größer war als bei Vergleichstieren (14, 15, 24, 41, 62). Die Hypoxämietoleranz wird durch Weitstellung der Gefäßperipherie eindeutig vergrößert (10, 56, 62), die Entblutung verläuft viel langsamer und die Ausbildung einer metabolischen Azidose ist geringer (15). KETTLER (45) folgert aus der Alpha-Blockade mit Droperidol eine günstige Wirkung auf das geschädigte Herz, weil zur Förderung eines ausreichenden Herzminutenvolumens keine zusätzliche Druck- und Inotropiesteigerung erforderlich ist. Nach HEMPELMANN (35) und GÖTT (27) wird außerdem während eines operativen Eingriffs einer Zentralisation entgegengewirkt, die durch vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen bei starken Schmerzreizen oder Hypothermie entstehen kann. Alle diese Eigenschaften werden in der Literatur unter der Bezeichnung "Antischockwirkung von Droperidol" subsumiert und immer wieder hervorgehoben (4, 10, 13, 23, 24, 38, 43, 41, 44, 56). Die eigenen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen fügen sich in die bekannten

Beobachtungen ein, und es kann festgestellt werden, daß das Ausmaß der peripheren Widerstandserniedrigung mäßig ist und - vorausgesetzt es liegt kein intravasaler Volumenmangel vor - keine relevante Kreislaufdepression zu befürchten ist. Liegt jedoch ein Volumenmangel vor, so z.B. im hämorrhagischen Schock oder bei Patienten nach längerer Liegezeit (77), so ist Vorsicht bei der Einleitung einer Neuroleptanalgesie geboten. Eklatante Blutdruckabfälle können auftreten und zu einer Minderperfusion des Herzens und des Gehirns führen.

Die frequenzsteigernde Wirkung von Droperidol wird von mehreren Autoren beschrieben (45, 70, 72, 82). Auch in den eigenen Untersuchungen konnte diese Tatsache bestätigt werden. Bemerkenswert war die Steigerung bei den wachen nicht prämedizierten Patienten, bei denen unmittelbar nach der Applikation dosisabhängig eine Zunahme von 17 % bzw. 43 %, im Einzelfall sogar 76 %, auftrat. Nach etwa zehn Minuten wurde der Ausgangswert wieder erreicht und anschließend unterschritten. Folgende Erklärung wird angeführt: Eine Alpha-Blockade verursacht einen Blutdruckabfall, der über Barorezeptoren eine erhöhte sympathische Aktivität auslöst. Während an der Peripherie mit einem Wirkungsverlust zu rechnen ist, führt die sympathische Aktivität am Herzen zu einer positiv chronotropen Wirkung (18). Nun war der Blutdruckabfall in den Tierexperimenten nicht sehr ausgeprägt und bei den Patienten wurde mit der Frequenzzunahme sogar ein Blutdruckanstieg beobachtet. Im letzteren Fall macht es deshalb gewisse Schwierigkeiten, die Steigerung der Herzfrequenz allein über den Regulationsmechanismus der Barorezeptoren zu erklären. Sicher ist dabei zu bedenken, daß es nicht ohne Belang ist, ob Untersuchungen im wachen Zustand oder in einer Basisnarkose durchgeführt werden, bei der eine Verschiebung des sympathiko-parasympathischen Gleichgewichts zugunsten einer Dämpfung der spontanen sympathischen Aktivität eintritt (22,27). Bei den Patienten wird wahrscheinlich mit dem Frequenzanstieg eine deutliche Zunahme des Herzminutenvolumens verbunden gewesen sein, die den Blutdruckanstieg erklären könnte. DUDZIAK (17) dagegen postuliert aufgrund seiner Untersuchungen am Langendorff-Modell durch Droperidol eine Noradrenalinfreisetzung im Herzmuskel. Interessant sind in diesem Zusammenhang noch Mitteilungen von KUSCHINSKY und DE GROAT (12, 48), wonach Katecholaminfreisetzung auch über Alpha-Rezeptoren moduliert werden kann: Gegenwart von Noradrenalin bremst, Alpha-Blockade fördert Katecholaminfreisetzung. Möglicherweise könnte man auch so die kurzfristige Kreislaufstimulation erklären, die nach der sehr raschen Injektion von Droperidol aufgetreten war. Auch wäre zu diskutieren, ob die aus der Klinik berichteten Zwischen-

fälle während der Einleitungsphase einer NLA, bei denen es während oder unmittelbar nach der Applikation von Droperidol zu Kammerflimmern gekommen war (50, 83, 85), auf diesem Wege entstanden sein könnten.

FISCHER (20) dagegen stellte in seinen Untersuchungen am Herz-Lungen-Präparat, bei dem Kompensationsmechanismen nervaler, hormonaler und autoregulativer Art weitgehend ausgeschaltet oder konstant gehalten werden, nach Droperidol einen Frequenzabfall fest. TAUBERGER (75) konnte einen dämpfenden Effekt auf die Sympathikusaktivität registrieren, allerdings beobachtete er in den ersten 60 Sekunden auch eine gesteigerte Phrenikusaktivität, ohne näher darauf einzugehen. Eine Dämpfung auf den spinalen Eigenreflexapparat wurde von LANGREHR (49) beschrieben. RENEMAN (9) und VAN NUETEN (79) wiesen in jüngsten Untersuchungen nach, daß Droperidol einen spezifischen Einfluß auf das Reizbildungs- und Leitungssystem ausübt. Danach wird der Membranwiderstand an der Zelle gegenüber dem Natriumioneneinstrom erhöht. Hieraus folgt eine Dämpfung der Schrittmacheraktivität und eine Verlängerung der Refraktärperiode. Daraus resultiert eine antiarrhythmische und antifibrillatorische Wirkung durch Droperidol. Die Steigerung der Herzfrequenz bei den tierexperimentellen Untersuchungen ist dagegen sicher durch eine reflektorische Antwort über die Barorezeptoren vermittelt worden. Der Blutdruckabfall ist zwar gering, jedoch war er unmittelbar nach der Injektion für ca. fünfzehn Sekunden etwas deutlicher. Die gleichzeitige Zunahme des Herzminutenvolumens ist auf den Frequenzanstieg zurückzuführen. Damit konnte der akute Abfall des peripheren Widerstandes kompensiert und der Blutdruck stabilisiert werden.

Auf die übrigen Kreislaufparameter wie Schlagvolumen, Pulmonalarteriendruck, zentralvenöser Druck und linksventrikulärer enddiastolischer Druck nahm Droperidol keinen oder nur einen sehr geringen Einfluß. Vielleicht könnte der am Ende der Meßperiode diskret erniedrigte zentralvenöse Druck Folge des bereits erläuterten "blood pooling" sein (15).

Die Kontraktilität des linken Ventrikels hat sich, gemessen an der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit, geringfügig, jedoch statistisch nicht signifikant, gesteigert. Da aber dieser Inotropieparameter nur dann eine verbindliche Aussage zuläßt, wenn Änderungen der Herzfrequenz, des enddiastolischen Ventrikelvolumens (Vordehnung) und des Aortendrucks (Nachdehnung) nicht eintreten, kann diese Feststellung nur mit Vorbehalt hingenommen werden (21, 65, 66). Der Kontraktilitätsparameter $dp/dt \max$ gilt im strengen Sinne nur für das Herz-Lungen-Präparat, bei dem Herzfrequenz und Vor- und Nachdehnung weitgehend konstant gehalten

werden können, nicht jedoch beim schlagenden Herzen am intakten Organismus. Mit dem Anstieg einer dieser Größen ändert sich auch das dp/dt max, ohne daß die Kontraktilität im engeren Sinne betroffen ist (57, 80). So wären die verschiedenen Ergebnisse anderer Untersuchungen über den Einfluß von Droperidol auf die Kontraktilität des Herzens auch zu erklären. Messungen von FISCHER (21) am Herz-Lungen-Präparat und neuere Untersuchungen von FAULKNER (19) am isolierten Papillarmuskel ergaben einen negativ inotropen Einfluß. SCHAPER (72), GEMPERLE (24) und KETTLER (45) fanden eine Inotropiezunahme. Nach WALLACE (80) können die Faktoren, die dp/dt max unabhängig von der Kontraktilität beeinflussen, quantitativ abgeschätzt werden, Korrigiert man nun den Kontraktilitätsparameter aus den eigenen Messungen hiernach, so ergeben sich bei der Dosierung von 0,2 mg/kg zur 3. Minute, bei der die größten Veränderungen auftraten, eine Zunahme um 2 % und bei der Dosierung von 0,8 mg/kg eine Abnahme um 4 %. Berücksichtigt man die Schwankungen bei biologischen Messungen, so lassen sich keine Schlüsse daraus ziehen. Vielleicht kann jedoch soviel gesagt werden, daß die klinisch gebräuchliche Dosierung von 0,15 bis 0,2 mg/kg sicher keinen gravierenden Einfluß auf die Inotropie des Herzens nimmt.

2. Wirkung auf die Koronardurchblutung und die Energieversorgung des Herzens

Zur Sicherstellung einer ungestörten Herzfunktion ist es eine unabdingbare Voraussetzung, daß zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot kein Mißverhältnis auftritt; denn unter physiologischen Bedingungen spielt eine anaerobe Energiebereitstellung eine untergeordnete Rolle (47). Nur eine kontinuierliche Sauerstoffzufuhr garantiert eine ungestörte Synthese energiereicher Phosphate, die als unmittelbare Energiespender für die Kontraktion dienen. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch ist daher ein Maß für die verbrauchte Energie (64). Ein gesundes Herz kann seine Leistung um 300 % bis 400 % steigern und den erhöhten Bedarf durch autoregulative Anpassung decken (54, 84). Hierbei kommt der Steigerung der Koronardurchblutung quantitativ die größte Bedeutung zu (54). Einer höheren Sauerstoffextraktion aus dem arteriellen Blut sind insofern Grenzen gesetzt, weil unter Ruhebedingungen die Ausschöpfung schon größer ist als an anderen Organen. Von vielen Pharmaka, so besonders den Anaesthetika, ist bekannt, daß sie eine mehr oder weniger ungünstige Wirkung auf das Herz

ausüben (17, 22, 46, 59, 68, 70). Welchen Einfluß nimmt nun Droperidol ?

In der Tabelle 12 und der Abbildung 12 sind hierzu die prozentualen Änderungen besonders hervorgehoben. Danach steigt bei der Dosierung von 0,8 mg/kg am Hundeherzen die Koronardurchblutung um 16 % und bleibt noch am Ende der Beobachtungsperiode um 9 % erhöht. Umgekehrt verhält sich der Koronarwiderstand, bei dem ein maximaler Abfall von 14 % eintritt und um 11 % erniedrigt bleibt. Eine erhebliche Steigerung um 34 % nach der 1. Minute ist beim myokardialen Sauerstoffverbrauch zu beobachten, der auch nach zwanzig Minuten noch um 18 % über dem Ausgangswert liegt. Relevante Änderungen der arterio-koronarvenösen Sauerstoffsättigung werden nicht registriert. Die Wirkung der Dosierung von 0,2 und 0,4 mg/kg sind ähnlich, jedoch nicht so ausgeprägt.

Um eine Aussage über den erhöhten Energieumsatz zu machen, soll kurz ausgeführt werden, welche Faktoren im einzelnen den myokardialen Sauerstoffverbrauch bestimmen. Nach BRAUNWALD (6) und SONNENBLICK (69) haben die myokardiale Wandspannung, die Kontraktilität und die Herzfrequenz einen großen Einfluß auf den Energiebedarf des Herzens. Der Basalstoffwechsel, die elektrische Aktivität und die äußere Herzarbeit spielen dagegen eine untergeordnete Rolle. Der Nachteil dieser Klassifizierung ist jedoch, daß eine Quantifizierung der einzelnen sauerstoffverbrauchenden Prozesse im Rahmen der Gesamtenergieversorgung des Herzens nicht durchgeführt werden kann (46). Nach einem von BRETSCHNEIDER (8) entwickelten hämodynamischen Parameter, der in additiver Weise alle wichtigen an der Herztätigkeit teilhabenden energieverbrauchenden Prozesse einschließt, lassen sich die Ursachen für einen erhöhten Energieumsatz genauer nachweisen:

$$E_g = E_o + E_1 + E_2 + E_3 + E_4$$

(E_g = Gesamtsauerstoffverbrauch des linken Ventrikels. E_o = Basalstoffwechsel. E_1 = Sauerstoffverbrauch der elektrophysiologischen Prozesse. E_2 = Sauerstoffverbrauch der Spannungsentwicklung während der isometrischen Anspannungsphase. E_3 = Sauerstoffverbrauch der Haltebetätigung während der Auswurfphase. E_4 = Sauerstoffverbrauch für die Inaktivierung des kontraktiven Systems während der Erschlaffungsphase).

E_o , E_1 und E_4 haben hierbei nur einen geringen Einfluß auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Der überwiegende Anteil von über 80 % wird durch die isometrische Anspannungsphase ($E_2 = dp/dt \text{ max} \times \text{Herzfrequenz} \times \text{Konstante}$) und die Haltebetätigung während der Auswurfphase ($E_3 = P_{\text{sys}} \times \sqrt{\text{ESV}/100 \text{ g}} \times \text{Auswurfzeit} \times \text{Herzfrequenz} \times \text{Konstante}$) bestimmt).

In der Tabelle 14 sind die einzelnen Faktoren und die Ergebnisse von E_2 und E_3 für die hier beschriebenen Experimente gesondert aufgeführt. Danach kann man folgendes feststellen: Die Kontraktilität bleibt praktisch unverändert, ebenfalls das endsystolische Volumen, der systolische Druck und die Auswurfzeit; für die Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch Droperidol ist demnach die Steigerung der Herzfrequenz verantwortlich, die multiplikativ in die Glieder E_1 bis E_4 eingeht. Aus dem Vergleich von Koronardurchblutung und myokardialen Sauerstoffverbrauch läßt sich erkennen, daß der erhöhte Sauerstoffverbrauch durch eine autoregulative Anpassung gedeckt wurde.

Welche praktischen Konsequenzen ergeben sich hieraus ?

Der stimulierende Einfluß von Droperidol bedeutet für kreislaufgesunde Patienten keine Gefahr, da durch autoregulative Anpassung das Sauerstoffangebot allein durch Zunahme der Koronardurchblutung um etwa den Faktor 6 gesteigert werden kann (54, 70). Dagegen ist bei Patienten mit Koronarsklerose, Aortenstenose, Mitralstenose, Schock, Herzinsuffizienz und Hypertonie Vorsicht geboten, da meist schon unter Ruhebedingungen der myokardiale Sauerstoffverbrauch erhöht ist. Jede zusätzliche Belastung wie z.B. Tachykardien, die besonders bei den Untersuchungen an wachen Patienten zur Beobachtung kamen, sollten vermieden werden.

Bei Patienten mit Koronarsklerose ist die Autoregulation eingeschränkt oder kann sogar völlig erschöpft sein. Im letzteren Fall folgt dann die Koronardurchblutung nur noch linear dem mittleren diastolischen Aortendruck (28). Wird durch Droperidol mit seiner alfablockierenden Wirkung ein Blutdruckabfall herbeigeführt, so kann sich das besonders fatal auf die Koronardurchblutung auswirken. Eine myokardiale Hypoxie wäre die Folge.

Bei der Aortenstenose, bei der als Folge des großen Druckgradienten der Druck in der Aorta keine hohen Werte erreichen kann, ist die Sauerstoffversorgung des Myokards ebenfalls schnell gefährdet. Blutdruckabfälle müssen hier unbedingt vermieden werden, weil aufgrund des großen Energieumsatzes des linken Ventrikels eine Dekompensation bekanntlich sehr rasch einsetzen kann.

Patienten mit einer Mitralstenose sind nicht in der Lage, größere Frequenzanstiege zu tolerieren, weil Schlag- und Herzminutenvolumen kaum gesteigert werden können. Eine Verkürzung der diastolischen Füllungszeit durch Frequenzzunahme ist hier besonders gefährlich (63).

Im Schocksyndrom nimmt die Herzfunktion eine zentrale Stellung ein. Bereits

in der Frühphase kommt es zu einer latenten Herzinsuffizienz, die am irreversiblen Verlauf nicht unerheblich beteiligt ist (31). Weil die Sauerstofftransportkapazität trotz maximaler Koronardilatation vermindert ist, kann der Energiebedarf des Herzens nicht vollständig gedeckt werden (26). Droperidol sollte immer erst dann zur Anwendung kommen, wenn eine ausreichende Volumensubstitution erfolgt ist und der Blutdruck ein Niveau hat, bei dem ein ausreichender Perfusionsdruck der Koronararterien vorliegt. Dann allerdings kommen die Vorteile zur Geltung. Durch Erniedrigung des peripheren Widerstandes soll, wie bereits erwähnt wurde, die Ökonomie der Herzfunktion während der Auswurfphase verbessert werden (45). Ähnlich ist die Situation bei der dekompenzierten Herzinsuffizienz. Der vermehrte myokardiale Sauerstoffverbrauch beruht auf der erhöhten Wandspannung des linken Ventrikels, wodurch der Energieumsatz während der Haltebetätigung erhöht ist (46). Eine weitere Steigerung kann, wie SONNTAG (70) nachweisen konnte, dadurch vermieden werden, daß bei Narkoseeinleitungen die Opiatgabe gleichzeitig oder vorher verabreicht wird. Die frequenzsteigernde Wirkung von Droperidol kann hierdurch unterdrückt werden. Bei Patienten mit einem seit Jahren bestehenden Hypertonus, kann davon ausgegangen werden, daß eine generalisierte Arteriosklerose (einschließlich Koronarsklerose) vorliegt. Ein Blutdruckabfall kann hier leicht zu einer Organminderperfusion führen und besonders am Cerebrum Dauerschäden hinterlassen.

Die vorliegende Studie über die Kreislaufwirkungen von Droperidol hat gezeigt, daß bei gesunden Patienten nicht mit ernsthaften Komplikationen zu rechnen ist. Dagegen sollte bei einer Reihe pathophysiologischer Zustände nur eine differenzierte Anwendung erfolgen. Jede Hypovolämie und die zuletzt aufgeführten Krankheitsbilder gelten mit Vorbehalt als relative Kontraindikation, wenn nicht entsprechende Vorkehrungen getroffen worden sind.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, den Einfluß von Droperidol auf die Hämodynamik unter besonderer Berücksichtigung der Koronardurchblutung und des myokardialen Sauerstoffverbrauches zu untersuchen.

Hierzu wurden an kreislaufgesunden wachen Patienten Blutdruck- und Frequenzverhalten nach Gabe von 0,2 und 0,4 mg/kg über 30 Minuten beobachtet. Im Tierexperiment wurden 0,2; 0,4 und 0,8 mg/kg randomisiert als Einzeldosis verabreicht. Die Untersuchungen wurden an insgesamt 7 Bastardhunden in einer Piritramid-Lachgas-Sauerstoff-Relaxans-Basisnarkose unter standardisierten Bedingungen (Normoventilation, ausgeglichener Säure-Basen- und Elektrolyt-Haushalt) durchgeführt. Nach Injektion von Droperidol wurde die Herzfrequenz (EKG), die Drucke in der Aorta und Arteria pulmonalis, der Druck und enddiastolische Druck im linken Ventrikel, der zentralvenöse Druck, die linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt), die Koronardurchblutung (Druckdifferenzverfahren) fortlaufend sowie das Herzzeitvolumen (Thermodilutionsmethode) und der arterielle und koronarvenöse Sauerstoffgehalt intermittierend über einen Zeitraum von 20 Minuten gemessen. Die Kreislaufveränderungen waren bis zur 5. Minute am ausgeprägtesten.

Bei den Untersuchungen an wachen Patienten kam es sofort nach der Injektion in den oben angegebenen Dosierungen zu einer Steigerung der Herzfrequenz um 17 % bzw. 44 %. Gleichzeitig kam es zu einem vorübergehenden Anstieg des Blutdrucks, der als Folge einer frequenzbedingten Zunahme des Herzminutenvolumens anzusehen ist.

Auch bei den tierexperimentellen Untersuchungen kam es zu einer Frequenzsteigerung. Hier war der Blutdruck jedoch leicht abgefallen. Dieser Blutdruckabfall kann als Ausdruck einer Erniedrigung des peripheren Widerstandes durch die alphablockierende Wirkung von Droperidol gewertet werden. Die Frequenzzunahme ist in diesem Fall über den Barorezeptorenmechanismus zu erklären. Bei den unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des Blutdruckes ist zu berücksichtigen, daß in einer Basisnarkose eine Dämpfung der spontanen sympathischen Aktivität eintritt.

Die Alpha-Blockade war unter den verwendeten Dosierungen, gemessen am Abfall des peripheren Widerstandes, nicht sehr ausgeprägt und zeigte bereits nach

zehn Minuten eine rückläufige Tendenz. Ein relevanter Einfluß auf den Pulmonalarteriendruck, den zentralvenösen Druck, den linksventrikulären enddiastolischen Druck und die Druckerhöhungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel konnte nicht festgestellt werden.

Dagegen kam es infolge des Frequenzanstieges zu einem erhöhten Energieumsatz des Herzens, was aus der deutlichen Zunahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bis zu 34 % zu entnehmen ist. Die Deckung des Sauerstoffmehrbedarfs erfolgte durch eine Steigerung der Koronardurchblutung bei entsprechender Abnahme des Koronarwiderstandes. Da zudem die arterio-koronarvenöse Sauerstoffdifferenz unverändert blieb, kann angenommen werden, daß die autoregulative Anpassung der Koronardurchblutung in diesem Bereich nicht beeinträchtigt worden ist.

Für kreislaufgesunde Patienten ergeben sich damit keine Einschränkungen bei der Verwendung von Droperidol. Anders ist die Situation bei pathologischen Kreislaufverhältnissen, bei denen die initialen Kreislaufveränderungen insbesondere in Kombination mit anderen intravenösen Anaesthetika zu einem akuten Versagen im kardiovaskulären System führen können. So sollte beim vorgeschädigten Herzen eine Erhöhung des Energieumsatzes vermieden werden. Das gilt besonders dann, wenn eine eingeschränkte oder aufgehobene Koronarreserve besteht. Ebenfalls sollte jeder Blutdruckabfall vermieden werden, bei dem der koronarwirksame Perfusionsdruck eine kritische Grenze unterschreitet. Droperidol kann unter diesen pathophysiologischen Bedingungen zu einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot führen. Daraus resultiert eine eingeschränkte Indikation in der Anwendung von Droperidol bei kardial vorgeschädigten Patienten.

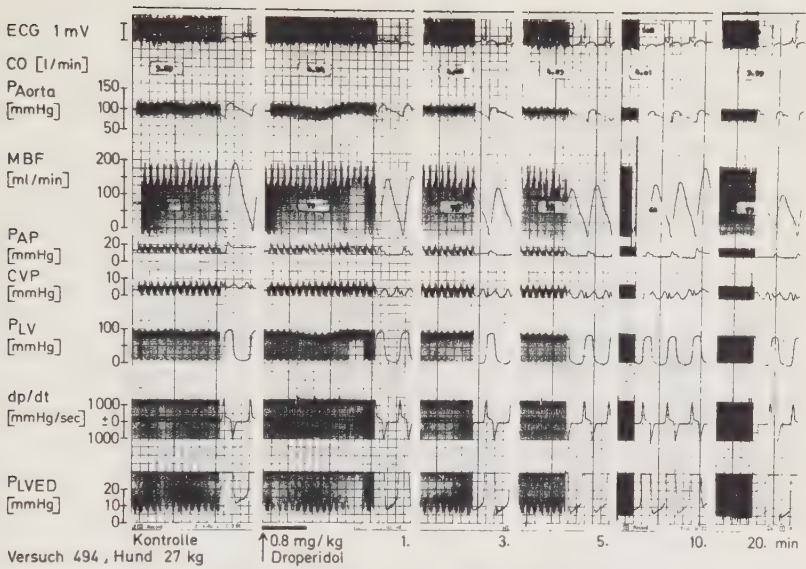


Abb. 1: Originalregistrierung der Wirkung von 0,8 mg/kg Droperidol auf den Systemkreislauf und die Myokarddurchblutung am Hund (Kontrolle). Von oben nach unten wurden registriert: Elektrokardiogramm (ECG), Aortendruck (P_{Aorta}), Koronardurchblutung (MBF), Pulmonalarterien-
druck (P_{AP}), Druck im linken Ventrikel (P_{LV}), zentralvenöser Druck (CVP), erste Ableitung der linksventrikulären Druckkurve (dp/dt) und linksventrikulärer enddiastolischer Druck (P_{LVED}). Herzfrequenz, Herzminutenvolumen und Koronardurchblutung wurden nachträglich eingetragen.

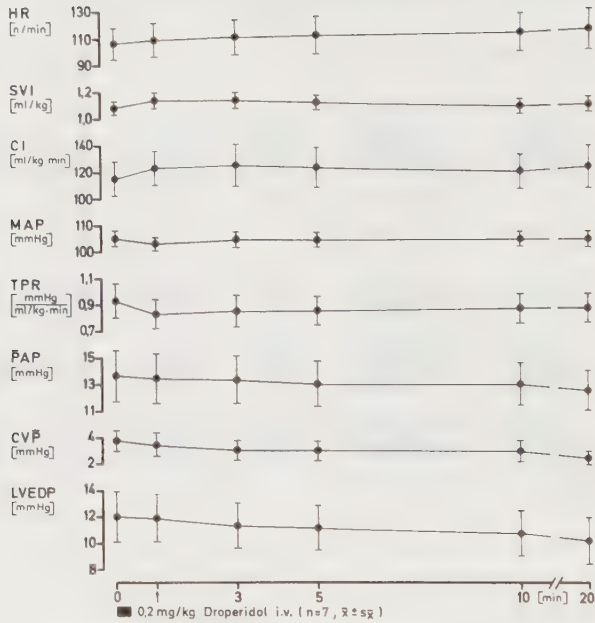


Abb. 2: Darstellung der Kreislaufparameter vor K (Kontrollwert) und 1, 3, 5, 10 und 20 Minuten nach Injektion von Droperidol 0,2 mg/kg am Hund ($n = 7, \bar{x} \pm s_x$).

Herzfrequenz (HR), Schlagvolumenindex (SVI), Herzindex (CI), mittlerer Aortendruck (MAP), peripherer Widerstand (TPR), zentralvenöser Druck (CVP), mittlerer Pulmonalarteriendruck (PAP), linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP).

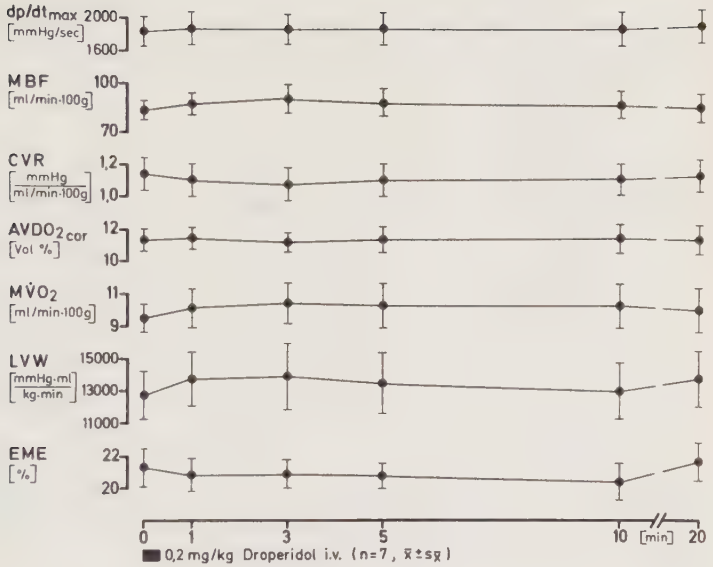


Abb. 3: Darstellung der Kreislaufparameter vor K (Kontrollwert) und 1, 3, 5, 10 und 20 Minuten nach Injektion von Droperidol 0,2 mg/kg am Hund ($n = 7$, $\bar{x} \pm s_x$).

Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}), Koronardurchblutung (MBF), Koronarwiderstand (CVR), arterio-koronarvenöse Sauerstoffsättigung ($AVDO_{2\text{ cor}}$), myokardialer Sauerstoffverbrauch ($M\dot{V}O_2$), Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME).

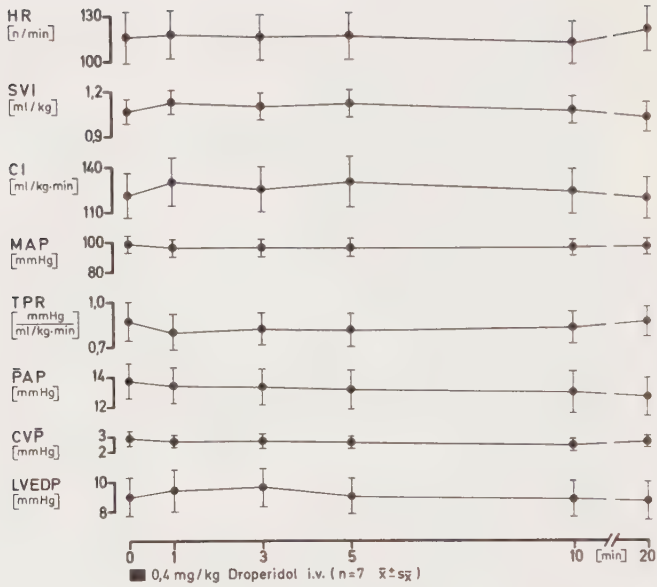


Abb. 4: Darstellung der Kreislaufparameter vor K (Kontrollwert) und 1, 3, 5, 10 und 20 Minuten nach Injektion von Droperidol 0,4 mg/kg am Hund (n = 7, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Siehe Legende zu Abb. 2.

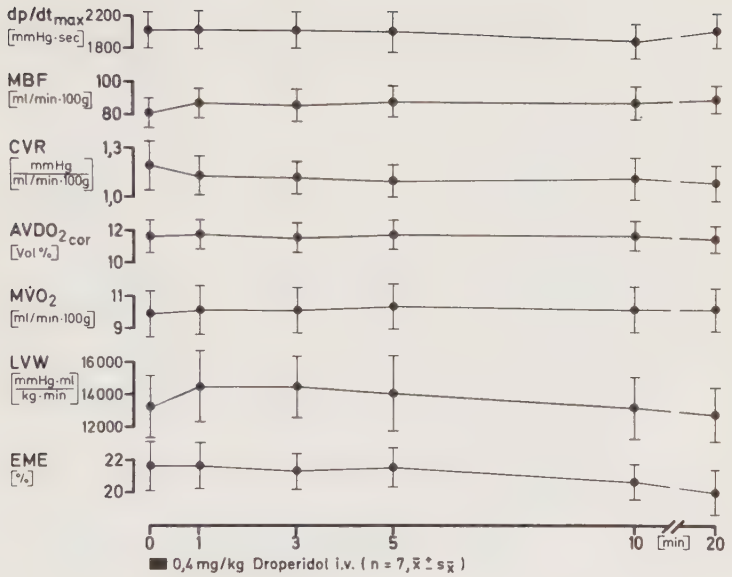


Abb. 5: Darstellung der Kreislaufparameter vor K (Kontrollwert) und 1, 3, 5, 10 und 20 Minuten nach Injektion von Droperidol 0,4 mg/kg am Hund (n = 7, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Siehe Legende zu Abb. 3.

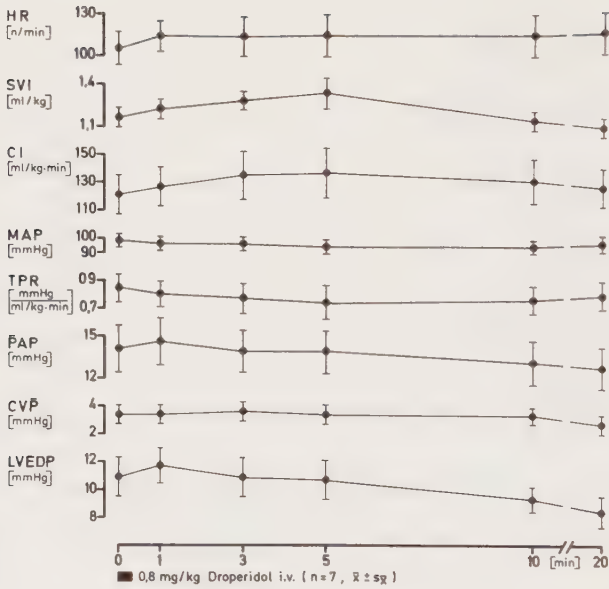


Abb. 6: Darstellung der Kreislaufparameter vor K (Kontrollwert) und 1, 3, 5, 10 und 20 Minuten nach Injektion von Droperidol 0,8 mg/kg am Hund (n = 7, $\bar{x} \pm s_x$).

Siehe Legende zu Abb. 2.

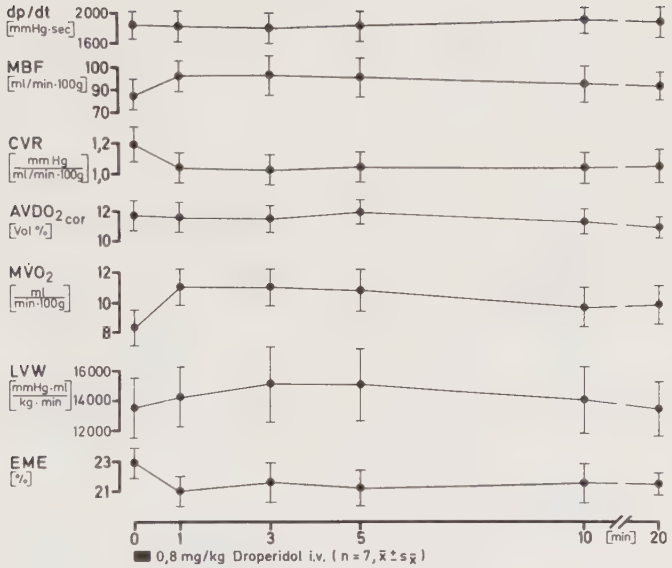


Abb. 7: Darstellung der Kreislaufparameter vor K (Kontrollwert) und 1, 3, 5, 10 und 20 Minuten nach Injektion von Droperidol 0,8 mg/kg am Hund (n = 7, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Siehe Legende zu Abb. 3.

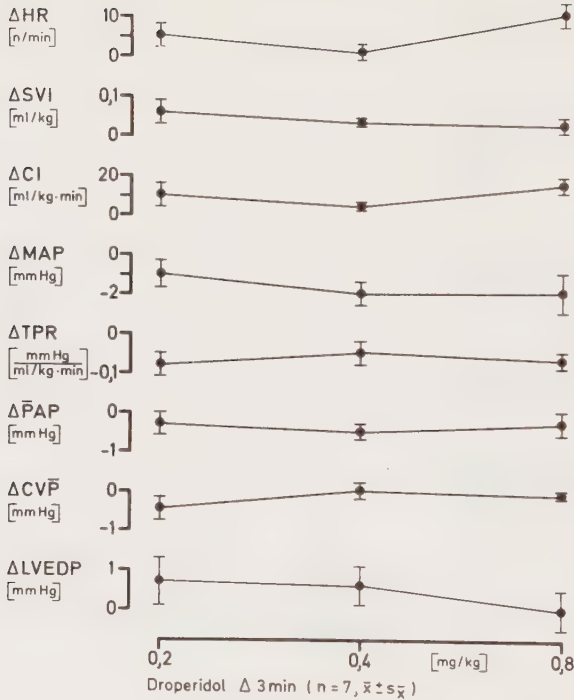


Abb. 8: Darstellung der maximalen Änderungen zur 3. Minute nach Droperidol 0,2; 0,4 und 0,8 mg/kg am Hund (n = 7, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Herzfrequenz (ΔHR), Schlagvolumenindex (ΔSVI), Cardiac-Index (ΔCI), mittlerer Aortendruck (ΔMAP), peripherer Widerstand (ΔTPR), Pulmonalarteriendruck (ΔPAP), zentralvenöser Druck (ΔCVP) und linksventrikulärer enddiastolischer Druck ($\Delta LVEDP$).

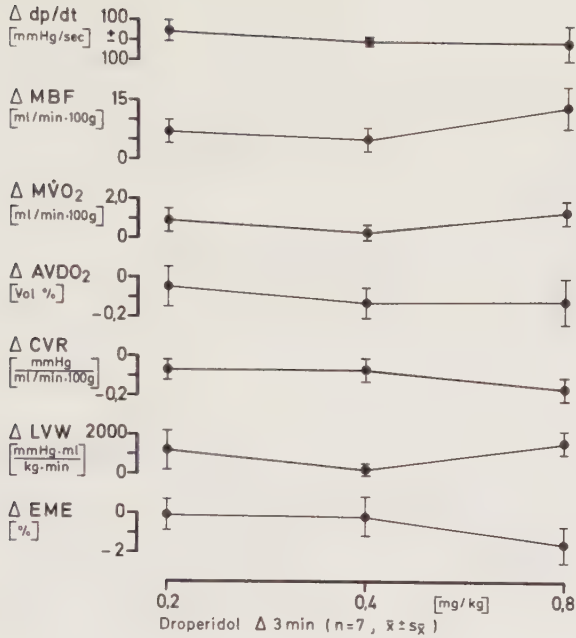


Abb. 9: Darstellung der maximalen Änderungen zur 3. Minute nach Droperidol 0,2; 0,4 und 0,8 mg/kg am Hund (n = 7, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($\Delta dp/dt$ max), Koronardurchblutung (ΔMBF), myokardialer Sauerstoffverbrauch ($\Delta M\dot{V}O_2$), arterio-koronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($\Delta AVDO_2$ cor), Koronarwiderstand (ΔCVR), Herzarbeit (ΔLVW) und Wirkungsgrad der Herzarbeit (ΔEME).

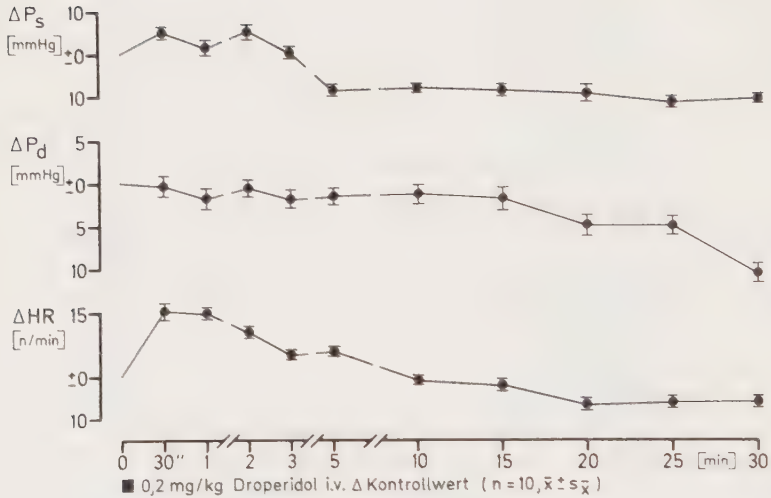


Abb. 10: Darstellung der maximalen Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz nach Injektion von Droperidol 0,2 mg/kg am Menschen. Messungen erfolgten zur 0,5.; 1.; 2.; 3.; 5.; 10.; 15.; 20.; 25. und 30. Minute. Injektionszeit 20 Sekunden. Systolischer Druck (ΔP_s), diastolischer Druck (ΔP_d), Herzfrequenz (ΔHR).

(n = 10, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

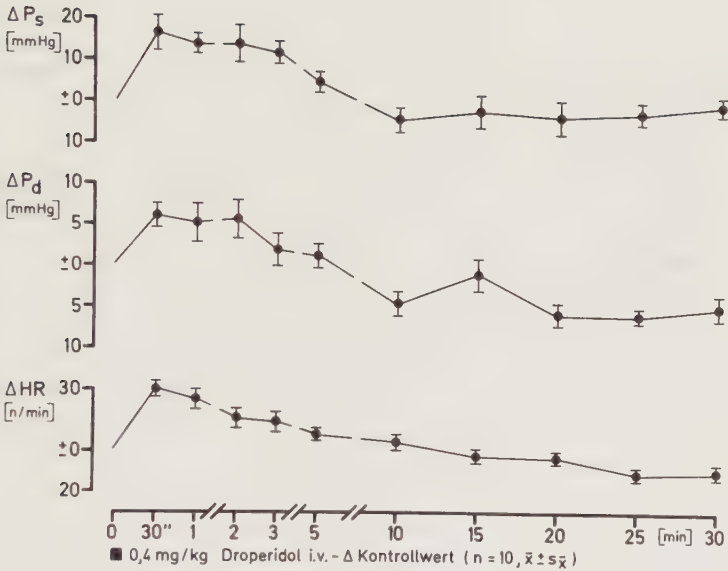


Abb. 11: Darstellung der maximalen Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz nach Injektion von Droperidol 0,4 mg/kg am Menschen. Messungen erfolgten zur 0,5.; 1.; 2.; 3.; 5.; 10.; 15.; 20.; 25. und 30. Minute. Injektionszeit 20 Sekunden. Systolischer Druck (ΔP_s), diastolischer Druck (ΔP_d) und Herzfrequenz (ΔHR).

(n = 10, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

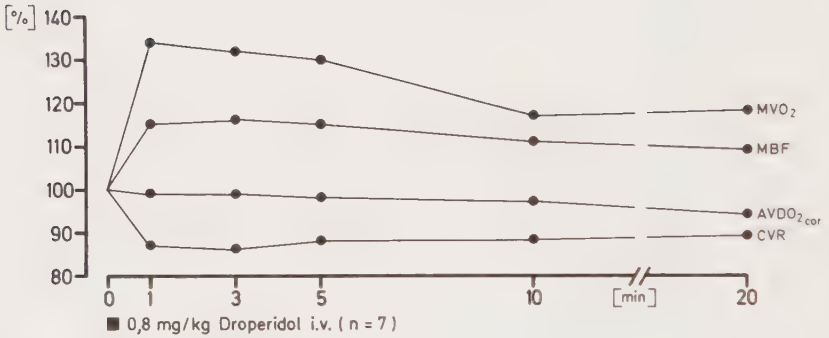


Abb. 12: Darstellung der prozentualen Änderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs ($\dot{M}\dot{V}O_2$), der Koronardurchblutung (MBF), der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz ($AVDO_{2\text{ cor}}$) und des Koronarwiderstandes (CVR) nach Droperidol 0,8 mg/kg am Hund über einen Beobachtungszeitraum von 20 Minuten.

	K	1	3	5	10	20
HR (n/min)	$\begin{matrix} +106 \\ -12,0 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +109 \\ -12,8 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +111 \\ -13,3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +112 \\ -14,0 \end{matrix}$ **	$\begin{matrix} +113 \\ -14,8 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +115 \\ -14,9 \end{matrix}$
SVI (ml/kg)	$\begin{matrix} +1,08 \\ -0,05 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +1,14 \\ -0,06 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +1,14 \\ -0,06 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +1,12 \\ -0,06 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +1,07 \\ -0,06 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +1,09 \\ -0,06 \end{matrix}$
CI (ml/kg x min)	$\begin{matrix} +114,5 \\ -12,8 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +123,1 \\ -13,0 \end{matrix}$ *	$\begin{matrix} +125,0 \\ -16,1 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +122,7 \\ -14,7 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +118,7 \\ -13,0 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +122,7 \\ -15,9 \end{matrix}$
MAP (mmHg)	$\begin{matrix} +100 \\ -6,0 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +97 \\ -5,4 \end{matrix}$ *	$\begin{matrix} +99 \\ -5,6 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +98 \\ -5,8 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +98 \\ -6,0 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +98 \\ -6,2 \end{matrix}$
TPR $\left(\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/kg x min}} \right)$	$\begin{matrix} +0,93 \\ -0,13 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +0,83 \\ -0,11 \end{matrix}$ ****	$\begin{matrix} +0,85 \\ -0,12 \end{matrix}$ **	$\begin{matrix} +0,85 \\ -0,11 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +0,86 \\ -0,11 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +0,86 \\ -0,11 \end{matrix}$
PAP (mmHg)	$\begin{matrix} +13,6 \\ -1,9 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +13,4 \\ -1,9 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +13,3 \\ -1,8 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +13,0 \\ -1,7 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +13,0 \\ -1,6 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +12,4 \\ -1,5 \end{matrix}$
CVP (mmHg)	$\begin{matrix} +3,7 \\ -0,8 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +3,4 \\ -0,8 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +3,0 \\ -0,7 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +3,0 \\ -0,7 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +2,9 \\ -0,8 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +2,3 \\ -0,5 \end{matrix}$
LVEDP (mmHg)	$\begin{matrix} +12,0 \\ -1,9 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +11,9 \\ -1,8 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +11,3 \\ -1,7 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +11,1 \\ -1,7 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +10,7 \\ -1,7 \end{matrix}$	$\begin{matrix} +10,1 \\ -1,7 \end{matrix}$

Tabelle 1: Kreislaufparameter vor K (Kontrollwert) und 1, 3, 5, 10 und 20 Minuten nach Injektion von Droperidol 0,2 mg/kg am Hund ($n = 7$, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

* $p < 0,025$, ** $p < 0,0125$, *** $p < 0,01$.

Herzfrequenz (HR), Schlagvolumenindex (SVI), Herzindex (CI), mittlerer Aortendruck (MAP), peripherer Gefäßwiderstand (TPR), zentralvenöser Druck (CVP), mittlerer Pulmonalarteriendruck (PAP), linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP).

	K	1	3	5	10	20
$\frac{dp}{dt} \max$ ($\frac{mmHg}{sec}$)	1840 + 180	1880 + 200	1880 + 190	1900 + 210	1910 + 210	1940 + 210
MBF ($\frac{ml}{min \times 100 g}$)	83,1 + 6,6	*** 87,4 + 7,5	*** 91,3 + 9,5	*** 89,1 + 9,7	*** 88,3 + 9,8	*** 86,5 + 9,3
CVR ($\frac{mmHg}{ml/min \times 100 g}$)	1,14 + 0,14	1,10 + 0,12	1,08* + 0,12	1,11 + 0,13	1,12 + 0,13	1,14 + 0,12
AVDO ₂ cor (Vol %)	11,3 + 0,7	11,4 + 0,7	11,2 + 0,7	11,4 + 0,8	11,5 + 0,9	11,4 + 0,9
MVO ₂ ($\frac{ml}{min \times 100 g}$)	9,4 + 0,9	10,0 + 1,2	10,3 + 1,4	10,3 + 1,4	10,3 + 1,4	9,9 + 1,4
LVW ($\frac{mmHg \times ml}{kg \times min}$)	12700 + 1491	13681 + 1759	13874 + 2123	13459 + 1971	12961 + 1696	13783 + 2262
EME (%)	21,3 + 1,6	20,8 + 1,0	20,9 + 0,9	20,8 + 0,8	20,4 + 1,2	21,7 + 1,2

Tabelle 2: Kreislaufparameter vor K (Kontrollwert) und 1, 3, 5, 10 und 20 Minuten nach Droperidol 0,2 mg/kg am Hund (n = 7, $\bar{x} \pm s_x$).

* p < 0,025, ** p < 0,0125, *** p < 0,01.

Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($\frac{dp}{dt} \max$), mittlere Koronardurchblutung (MBF), Koronarwiderstand (CVR), arterio-koronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVDO₂ cor), myokardialer Sauerstoffverbrauch (MVO₂), Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME).

	K	1	3	5	10	20
HR (n/min)	$\begin{smallmatrix} +116 \\ -16,9 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +118 \\ -16,0 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +116 \\ -15,8 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +117 \\ -16,0 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +110 \\ -14,4 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +120 \\ -15,7 \end{smallmatrix}$
SVI (ml/kg)	$\begin{smallmatrix} +1,07 \\ -0,08 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +1,13 \\ -0,08 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +1,10 \\ -0,09 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +1,12 \\ -0,09 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +1,07 \\ -0,09 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +1,02 \\ -0,10 \end{smallmatrix}$
CI (ml/kg x min)	$\begin{smallmatrix} +121,4 \\ -15,3 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +129,7 \\ -16,3 \end{smallmatrix}$ **	$\begin{smallmatrix} +125,4 \\ -15,3 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +129,5 \\ -17,6 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +123,3 \\ -14,8 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +118,1 \\ -13,8 \end{smallmatrix}$
MAP (mmHg)	$\begin{smallmatrix} +98 \\ -6,3 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +96 \\ -6,3 \end{smallmatrix}$ ***	$\begin{smallmatrix} +96 \\ -6,3 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +96 \\ -6,0 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +96 \\ -6,0 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +96 \\ -6,0 \end{smallmatrix}$
TPR $\left(\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/kg x min}} \right)$	$\begin{smallmatrix} +0,87 \\ -0,13 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +0,80 \\ -0,12 \end{smallmatrix}$ ***	$\begin{smallmatrix} +0,82 \\ -0,11 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +0,81 \\ -0,11 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +0,82 \\ -0,11 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +0,86 \\ -0,10 \end{smallmatrix}$
PAP (mmHg)	$\begin{smallmatrix} +13,7 \\ -1,2 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +13,4 \\ -1,2 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +13,3 \\ -1,2 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +13,1 \\ -1,3 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +13,0 \\ -1,4 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +12,6 \\ -1,3 \end{smallmatrix}$
CVP (mmHg)	$\begin{smallmatrix} +2,9 \\ -0,5 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +2,7 \\ -0,4 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +2,9 \\ -0,5 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +2,6 \\ -0,4 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +2,4 \\ -0,4 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +2,6 \\ -0,4 \end{smallmatrix}$
LVEDP (mmHg)	$\begin{smallmatrix} +9,0 \\ -1,3 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +9,4 \\ -1,4 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +9,6 \\ -1,3 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +9,0 \\ -1,2 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +8,8 \\ -1,2 \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} +8,7 \\ -1,3 \end{smallmatrix}$

Tabelle 3: Kreislaufparameter vor K (Kontrollwert) und 1, 3, 5, 10 und 20 Minuten nach Injektion von Droperidol 0,4 mg/kg am Hund ($n = 7, \bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

* $p < 0,025$, ** $p < 0,0125$, *** $p < 0,01$.

Siehe Legende zu Tabelle 1.

	K	1	3	5	10	20
dp/dt max ($\frac{\text{mmHg}}{\text{sec}}$)	2030 + 222	2030 + 242	2026 + 235	2017 + 240	1946 + 210	2000 + 211
MBF ($\frac{\text{ml}}{\text{min} \times 100 \text{ g}}$)	81,4 + 9,2	86,7 *** + 9,8	86,2 + 10,0	87,6 *** + 9,5	86,8 *** + 10,5	88,2 *** + 9,0
CVR ($\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/min} \times 100 \text{ g}}$)	1,19 + 0,15	1,13 + 0,12	1,12 + 0,11	1,10 + 0,10	1,11 *** + 0,13	1,08 + 0,10
AVDO ₂ cor (Vol %)	11,7 + 0,9	11,7 + 0,9	11,5 + 0,9	11,7 + 0,9	11,6 + 0,9	11,4 + 0,8
MVO ₂ ($\frac{\text{ml}}{\text{min} \times 100 \text{ g}}$)	9,8 + 1,4	10,1 + 1,5	10,2 + 1,4	10,3 + 1,4	10,1 + 1,4	10,1 + 1,3
LVW ($\frac{\text{mmHg} \times \text{ml}}{\text{kg} \times \text{min}}$)	13204 + 1899	14366 *** + 2206	13413 + 1929	13955 + 2301	13073 + 1905	12676 + 1816
EME (%)	21,6 + 1,5	21,6 + 1,4	21,3 + 1,1	21,5 + 1,2	20,6 + 1,1	19,9 + 1,4

Tabelle 4: Kreislaufparameter vor K (Kontrollwert) und 1, 3, 5, 10 und 20 Minuten nach Injektion von Droperidol 0,4 mg/kg am Hund ($n = 7$, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

* $p < 0,025$, ** $p < 0,0125$, *** $p < 0,01$.

Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt max), mittlere Koronardurchblutung (MBF), Koronarwiderstand (CVR), arterio-koronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVDO₂ cor), myokardialer Sauerstoffverbrauch (MVO₂), Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME).

	K	1	3	5	10	20
HR (n/min)	104 ± 11,9	114*** ± 11,4	113*** ± 14,4	115* ± 15,3	115# ± 15,7	117** ± 15,1
SVI (ml/kg)	1,16 ± 0,07	1,12 ± 0,07	1,18 ± 0,07	1,34 ± 0,11	1,14 ± 0,07	1,09 ± 0,07
CI (ml/kg x min)	120,6 ± 13,7	126,7*** ± 14,2	134,6** ± 17,9	136,8*** ± 17,8	130,9*** ± 16,5	126,0 ± 14,3
MAP (mmHg)	98 ± 5,5	96 ± 4,8	96 ± 4,8	94*** ± 5,1	94*** ± 5,2	96*** ± 5,7
TPP ($\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/kg x min}}$)	0,84 ± 0,10	0,80 ± 0,09	0,77** ± 0,11	0,74*** ± 0,12	0,76*** ± 0,10	0,79** ± 0,10
PAP (mmHg)	14,1 ± 1,7	14,6 ± 1,7	13,9 ± 1,5	13,9 ± 1,6	13,1 ± 1,6	12,7 ± 1,5
CVP (mmHg)	3,4 ± 0,8	3,4 ± 0,8	3,6 ± 0,7	3,4 ± 0,8	3,3 ± 0,6	2,7 ± 0,8
LVESDP (mmHg)	10,9 ± 1,4	11,7 ± 1,3	10,9 ± 1,4	10,7 ± 1,4	9,3 ± 0,9	8,4* ± 1,1

Tabelle 5: Kreislaufparameter vor K (Kontrollwert) und 1, 3, 5, 10 und 20 Minuten nach Injektion von Droperidol 0,8 mg/kg am Hund (n = 7, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

* $p < 0,025$, ** $p < 0,0125$, *** $p < 0,01$.

Siehe Legende zu Tabelle 1.

	K	1	3	5	10	20
dp/dt max ($\frac{\text{mmHg}}{\text{sec}}$)	1841 + 181	1830 + 172	1821 + 199	1864 + 204	1955 + 210	1914 + 194
MBF ($\frac{\text{ml}}{\text{min} \times 100 \text{ g}}$)	81,5 + 8,8	93,7*** + 10,2	94,7* + 13,4	93,8* + 13,0	90,6 + 12,0	88,7 + 9,6
CVR ($\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/min} \times 100 \text{ g}}$)	1,19 + 0,12	1,04*** + 0,10	1,03** + 0,12	1,05** + 0,15	1,05*** + 0,12	1,06* + 0,11
AVDO ₂ cor (Vol %)	11,7 + 1,0	11,6 + 1,1	11,6 + 0,9	11,5 + 0,9	11,4 + 0,9	11,0 + 0,7
M $\dot{V}$ O ₂ ($\frac{\text{ml}}{\text{min} \times 100 \text{ g}}$)	8,3 + 1,5	11,1*** + 1,6	11,0 + 1,7	10,8* + 1,7	9,7 + 1,3	9,8 + 1,3
LVW ($\frac{\text{mmHg} \times \text{ml}}{\text{kg} \times \text{min}}$)	13494 + 1922	14193* + 2003	15090* + 2530	14976* + 2456	13998 + 2255	13357 + 1872
EME (%)	22,9 + 2,0	21,0* + 2,0	21,6 + 1,3	21,2 + 1,6	21,5 + 1,3	21,4 + 0,8

Tabelle 6: Kreislaufparameter vor K (Kontrollwert) und 1, 3, 5, 10 und 20 Minuten nach Injektion von Droperidol 0,8 mg/kg am Hund ($n = 7$, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

* $p < 0,025$, ** $p < 0,0125$, *** $p < 0,01$.

Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt max), mittlere Koronardurchblutung (MBF), Koronarwiderstand (CVR), arterio-koronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz (AVDO₂ cor), myokardialer Sauerstoffverbrauch (M $\dot{V}$ O₂), Herzarbeit (LVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (EME).

	0,2 mg/kg	0,4 mg/kg	0,8 mg/kg
Δ HR (n/min)	$\begin{matrix} + 4,6 \\ - 3,3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 0,6 \\ - 2,0 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 9,0 \\ - 2,6 \end{matrix}$
Δ SVI (ml/kg)	$\begin{matrix} + 0,06 \\ - 0,03 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 0,03 \\ - 0,02 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 0,02 \\ - 0,02 \end{matrix}$
Δ CI (ml/kg x min)	$\begin{matrix} + 10,3 \\ - 6,4 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 3,7 \\ - 2,2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 14,0 \\ - 4,6 \end{matrix}$
Δ MAP (mmHg)	$\begin{matrix} + 0,1 \\ - 0,75 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 2,1 \\ - 0,63 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 2,0 \\ - 1,2 \end{matrix}$
Δ TPR $\left(\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/kg x min}} \right)$	$\begin{matrix} + 0,08 \\ - 0,03 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 0,05 \\ - 0,03 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 0,07 \\ - 0,02 \end{matrix}$
Δ PAP (mmHg)	$\begin{matrix} + 0,3 \\ - 0,3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 0,5 \\ - 0,2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 0,3 \\ - 0,3 \end{matrix}$
Δ CVP (mmHg)	$\begin{matrix} + 0,71 \\ - 0,3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 0,0 \\ - 0,2 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 0,14 \\ - 0,1 \end{matrix}$
Δ LVEDP (mmHg)	$\begin{matrix} + 0,7 \\ - 0,6 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 0,6 \\ - 0,5 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + 0,0 \\ - 0,5 \end{matrix}$

Tabelle 7: Maximale Änderungen zur 3. Minute nach Droperidol 0,2; 0,4 und 0,8 mg/kg am Hund (n = 7, $\bar{x} \pm s_x$).

Herzfrequenz (Δ HR), Schlagvolumenindex (Δ SVI), Cardiac-Index (Δ CI), mittlerer Aortendruck (Δ MAP), peripherer Widerstand (Δ TPR), Pulmonalarteriendruck (Δ PAP), zentralvenöser Druck (Δ CVP), linksventrikulärer enddiastolischer Druck (Δ LVEDP).

	0,2 mg/kg	0,4 mg/kg	0,8 mg/kg
$\Delta dp/dt \text{ max}$ (mmHg/sec)	43 + 54	- 5,7 + 17,0	- 20 + 94
ΔMBF (ml/min x 100 g)	6,8 + 3,8	4,7 + 3,0	13,2 + 5,0
$\Delta \dot{M}\dot{V}\text{O}_2$ (ml/min x 100 g)	0,9 + 0,6	0,3 + 0,4	2,7 + 0,6
$\Delta \text{AVDO}_2 \text{ cor}$ (Vol %)	- 0,05 + 0,12	- 0,13 + 0,08	- 0,12 + 0,12
ΔCVR $\left(\frac{\text{mmHg}}{\text{ml/min x 100 g}} \right)$	- 0,07 + 0,05	- 0,07 + 0,06	- 0,17 + 0,06
ΔLVW $\left(\frac{\text{mmHg x ml}}{\text{kg x min}} \right)$	1174 + 1008	208 + 332	1595 + 628
ΔEME (%)	- 0,06 + 0,8	- 0,2 + 1,0	- 1,6 + 0,9

Tabelle 8: Maximale Änderungen zur 3. Minute nach Droperidol 0,2; 0,4 und 0,8 mg/kg ($n = 7$, $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($\Delta dp/dt \text{ max}$), Koronardurchblutung (ΔMBF), myokardialer Sauerstoffverbrauch ($\Delta \dot{M}\dot{V}\text{O}_2$), arterio-koronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($\Delta \text{AVDO}_2 \text{ cor}$), Koronarwiderstand (ΔCVR), Herzarbeit (ΔLVW), Wirkungsgrad der Herzarbeit (ΔEME).

	0,5	1	2	3	5	10	15	20	25	30
ΔP_s	5 ± 2,3	3,5 ± 3,2	6,0 ± 2,9	1,0 ± 2,4	-6,5 ± 2,4	-5,5 ± 2,0	-6,5 ± 2,5	-8,5 ± 2,7	-12,5 ± 2,2	-11,5 ± 2,1
ΔP_d	-0,5 ± 2,4	-3,5 ± 2,5	-1,0 ± 1,9	-3,5 ± 2,1	-3,0 ± 2,1	-2,5 ± 2,0	-3,5 ± 2,6	-5,0 ± 2,6	-5,0 ± 2,2	-3,0 ± 2,1
ΔHR	15,8 ± 3,6	14,6 ± 2,3	10,2 ± 2,6	5,0 ± 1,8	6,6 ± 1,5	-2,0 ± 2,0	-4,6 ± 2,1	-4,6 ± 2,2	-7,6 ± 2,3	-7,4 ± 2,3

Tabelle 9: Maximale Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz nach Droperidol 0,2 mg/kg am Menschen ($n = 10$, $\bar{x} \pm s_x$).

Systolischer Druck (ΔP_s), diastolischer Druck (ΔP_d) und Herzfrequenz (ΔHR). Die Messungen erfolgten zur 0,5., 1., 2., 3., 5., 10., 15., 20., 25. und 30. Minute.

	0,5	1	2	3	5	10	15	20	25	30
ΔP_s	16,6 ± 4,2	14,0 ± 2,6	14,0 ± 4,5	12,0 ± 3,2	5,0 ± 2,6	-4,0 ± 3,0	-2,0 ± 4,1	-3,5 ± 4,1	-2,5 ± 2,9	-1,5 ± 2,3
ΔP_d	7,0 ± 3,4	5,5 ± 4,6	6,5 ± 5,2	3,5 ± 3,9	2,5 ± 3,1	-5,0 ± 3,0	-5,5 ± 2,8	-6,5 ± 2,5	-7,0 ± 2,2	-5,0 ± 2,5
ΔHR	29,8 ± 3,9	25,2 ± 5,2	16,4 ± 5,1	13,6 ± 4,7	8,4 ± 3,2	4,4 ± 4,1	-2,4 ± 3,4	-3,0 ± 2,9	-5,4 ± 2,9	-4,4 ± 2,9

Tabelle 10: Maximale Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz nach Droperidol 0,4 mg/kg am Menschen ($n = 10$, $\bar{x} \pm s_x$). Systolischer Druck (ΔP_s), diastolischer Druck (ΔP_d) und Herzfrequenz (ΔHR). Die Messungen erfolgten zur 0,5.; 1., 2., 3., 5., 10., 15., 20., 25. und 30. Minute.

Zeit	1	2	3	1	2	3
	0,2 mg/kg			0,4 mg/kg		
K	10	-	-	10	-	-
5	1	9	-	2	8	-
10	-	-	10	-	-	10
20	-	-	10	-	-	10
30	-	-	10	-	-	10

Tabelle 11: Wirkung von Droperidol 0,2 und 0,4 mg/kg auf die Bewußtseinslage an jeweils 10 Patienten. Beobachtungszeit 30 Minuten.
Erläuterung der Einteilung 1 - 3 = 1 = wach, 2 = ruhig und müde, 3 = schläft leicht, erweckbar.

	K	1	3	5	10	20
MBF	100	115	116	115	111	109
$\dot{M}\dot{V}O_2$	100	134	132	130	117	118
CVR	100	87	86	88	88	89
$AVDO_{2\text{ cor}}$	100	99	99	98	97	94

Tabelle 12: Änderung der Koronardurchblutung (MBF), des myokardialen Sauerstoffverbrauchs ($\dot{M}\dot{V}O_2$), des Koronarwiderstandes (CVR) und der arterio-koronarvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz nach Droperidol 0,8 mg/kg am Hund. Angabe in Prozent.
K = 100 % (Kontrollwert). Beobachtungszeit 20 Minuten.

	Dosis	K	5	%	20	%
MBF	0,2 mg/kg	83,1	89,1	7,2	86,5	4,1
	0,4 mg/kg	81,4	87,6	7,6	88,2	8,3
	0,8 mg/kg	81,5	93,8	15,1	88,7	8,8
MVO ₂	0,2 mg/kg	9,44	10,3	8,7	9,90	4,9
	0,4 mg/kg	9,87	10,3	4,6	10,0	1,3
	0,8 mg/kg	8,29	10,8	30,7	9,8	18,2
CVR	0,2 mg/kg	1,14	1,11	2,7	1,14	-
	0,4 mg/kg	1,19	1,10	7,6	1,08	9,2
	0,8 mg/kg	1,19	1,05	11,8	1,06	11,0
AVDO ₂ cor	0,2 mg/kg	11,34	11,40	0,5	11,40	0,5
	0,4 mg/kg	11,6	11,7	0,8	11,40	1,7
	0,8 mg/kg	11,7	11,5	1,7	11,0	5,9

Tabelle 13: Absolute und prozentuale Änderungen der Koronardurchblutung (MBF), des myokardialen Sauerstoffverbrauchs (MVO₂), des Koronarwiderstandes (CVR) und der arterio-koronarvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz nach Droperidol 0,2; 0,4 und 0,8 mg/kg am Hund (n = 7). K = Kontrollwert. Messungen erfolgten zur 5. und 20. Minute.

	K	1	5	K	1	5	K	1	5
	0,2 mg/kg			0,4 mg/kg			0,8 mg/kg		
P_{syst} (mmHg)	125	127	126	120	119	117	125	126	121
HR (n/min)	106	109	112	116	118	117	104	114	115
$dp/dt \text{ max}$ (mmHg/sec)	1840	1880	1900	2030	2030	2017	1841	1830	1864
ESV/100 g (ml)	32,1	32,3	31,8	29,3	29,1	28,7	32,1	32,4	31,0
t_{syst} (sec)	0,17	0,17	0,17	0,16	0,16	0,16	0,18	0,18	0,18
E_2 (ml/min x 100 g)	2,34	2,46	2,55	2,83	2,88	2,83	2,30	2,50	2,57
E_3 (ml/min x 100 g)	2,55	2,67	2,71	2,40	2,43	2,35	2,65	2,94	2,80

Tabelle 14: Das Verhalten des myokardialen Sauerstoffverbrauches während der isometrischen Anspannungsphase (E_2) und der Haltebetätigung (E_3) vor K (Kontrollwert), 1 und 5 Minuten nach Injektion von Droperidol 0,2; 0,4 und 0,8 mg/kg am Hund (n = 7).

P_{syst} = maximaler diastolischer Druck, HR = Herzfrequenz,
 $dp/dt \text{ max}$ = maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit, ESV/100 g =
 endsystolisches Volumen pro 100 g und t_{syst} = Auswurfzeit (t-dp/dt max
 bis dp/dt min).

L I T E R A T U R

1. Alper, K.E., Flacke, W.
The peripheral effect of anaesthetics.
Ann. Rev. Pharmacol. 9, 273 (1969)
2. American Society of Anaesthesiologists
New classification of physical status.
Anaesthesiology 24, 111 (1963)
3. Bihler, K., May, P.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur lokalen Nierenrindendurchblutung
unter dem Einfluß von Dehydrobenzperidol und Fentanyl.
In: Neuroleptanalgesie, Ed.: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1972, p. 101
4. Böhmert, F.
Diskussionsbeitrag auf dem IV. Internationalen Bremer NLA-Symposium 1969.
In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie, Ed.: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1970, p. 221
5. Böhmert, F., Hofinga, L., Steiner, J.
Die Behandlung der verschiedenen Schockformen mit dem Butyrophenon
Dehydrobenzperidol.
In: Neuroleptanalgesie, Ed.: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1972, p. 1
6. Braunwald, D.
Control of myocardial oxygen consumption.
Amer. J. Cardiol. 27, 416 (1971)
7. Bretschneider, H.J.
Methoden zur Messung der Durchblutung mit einem hohen zeitlichen
Auflösungsvermögen.
Kreislaufmessungen 3, 157 (1962)
Banaschewski Verlag, München
8. Bretschneider, H.J., Cott, L.A., Hendel, D., Kettler, D., Martel, J.
Ein neuer komplexer hämodynamischer Parameter aus 5 additiven Gliedern
zur Bestimmung des O_2 -Bedarfs des linken Ventrikels.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 319, R. 14 (1970)
9. Carmeliet, E., Khonneux, R., van Glabbek, A., Reneman, R.
Electrophysiological Effects of Droperidol in different Cardiac Tissues.
Naunyn-Schmiedebergers Arch. Pharmacol. 293, 57 (1976)

10. Corssen, G., Chodoff, P.
Neuroleptanalgesia, In: L.R. Orkin: Management of the patient
in shock.
Davis, Philadelphia 1965
11. De Castro, J., Mundeleer, P.
La Neuroleptanalgesie, nouvelle technique d'anesthésie intraveineuse
non barbiturique.
Vortrag auf dem X. Französischen Anaesthesiekongreß in Lyon 1959
12. De Groat, W., Volle, R.L.
Interactions between the catecholamines and ganglion stimulating
agents in sympathetic ganglia.
J. Pharmacol. exp. Ther. 154, 200 (1966)
13. Dietzel, W., Massion, W.H.
The Prophylactic Effect of Innovar in Experimental Hemorrhagic Shock.
Anesthesia and Analgesia 6, 968 (1969)
14. Dietzel, W.
Diskussionsbeitrag auf dem IV. Internationalen Bremer NLA-Symposium 1969.
In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie, Ed: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1970
15. Dietzel, W.
Wirkungen der Neuroleptanalgesie auf den venösen Rückfluß.
In: Neuroleptanalgesie, Ed: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1972, p. 23
16. Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen.
Geigy AG, Basel 1968
17. Dudziak, R.
Über die Wirkung von Halothan, Fentanyl, Dehydrobenzperidol auf den
Sauerstoffverbrauch und den Coronarfluß des Warmblüterherzens.
Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen, Nr. 1866
Westdeutscher Verlag, Köln-Opladen 1967
18. Dudziak, R.
Anfragen aus der Praxis: Welche Faktoren tragen zur Stabilität der
kardiovaskulären Verhältnisse während der Neuroleptanalgesie bei und
über welchen Mechanismus?
Praktische Anaesthesie und Wiederbelebung
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1966, p. 399

19. Faulkner, S.L., Boerth, R.C., Graham, T.P.
Direct myocardial effects of precatheterization medications.
American Heart Journal 88, 609 (1974)
20. Fischer, K.
Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Dehydrobenzperidol,
Fentanyl bzw. Thalamonal auf die elektrische Aktivität des Herzens.
In: Neuroleptanalgesie, Ed: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1972, p. 65
21. Fischer, K.
Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Dehydrobenzperidol,
Fentanyl bzw. Thalamonal auf die myocardiale Kontraktilität.
In: Neuroleptanalgesie, Ed.: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1972, p. 27
22. Fischer, K.
Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß verschiedener
Narkotica auf das Herz.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 69, 11 (1973)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
23. Gedeon, A.
Droperidol in the management of acute circulatory failure.
Arzneim.-Forsch. (Drug. Res.) 20, 674 (1970)
24. Gemperle, M.
Behandlungsmöglichkeiten des Schockpatienten mit Droperidol.
In: Neuroleptanalgesie, Ed: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1967, p. 187
25. Gethmann, J.W., Hellige, G., Hensel, I., Knoll, D., Bretschneider, H.J.
HZV-Messung nach der Methode von Slama-Piiper, besonders das Problem
der absoluten Eichung.
Anaesth, Inform. 13, 96 (1972)
26. Gethmann, J.W., Brückner, J.B., Patschke, D., Reinecke, A., Tarnow, J.,
Steiner, A.
Tierexperimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Coronardurch-
blutung im hämorrhagischen Schock.
Deutsche Gesellschaft für Anaesthesie und Wiederbelebung
Ed: P. Lawin und U. Morr-Strathmann
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974, p. 443
27. Gött, U., Klensch, H.
Plasmakatecholaminänderungen bei verschiedenen Anaesthesietechniken.
In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie, Ed: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1970, p. 51

28. Gorlin, R., Brachfeld, N., MacLeod, C., Bopp, P.
Effect of nitroglycerin on the coronary circulation in patients
with coronary artery disease or increased left ventricular work.
Circulation 19, 705 (1959)
29. Grabow, L., Allemand, H.
Vergleichende Untersuchungen zwischen Halothannarkosen und Neuro-
leptanalgesien bei thoraxchirurgischen Eingriffen.
Anaesthesist 13, 220 (1964)
30. Gregg, D.E., Fisher, L.C.
Blood supply to heart.
Handbook of Physiology, Sect. 2, Vol. II, Baltimore 1963, p. 1530
31. Guyton, A.C., Crowell, J.W.
Cardiac deterioration in shock.
I. Its progressive nature. In: S.G. Hershey: Shock.
Little Brown and Comp., Boston 1964, p. 1
32. Haas, H.G., Kern, R., Lack, E.G.
Die voltage-clamp-Technik als pharmakologische Testmethode:
Der antifibrillatorische Effekt eines Neuroleptikums (Droperidol).
Ärztl. Forsch. 25, 110 (1971)
33. Hauswirt, O.
Effects of Droperidol on sheep Purkinje fibres.
Naunyn-Schmiedebergers Arch. exper. Path. 261, 133 (1968)
34. Heiss, H.W., Hensel, I., Kettler, D., Tauchert, M., Bretschneider, H.J.
Über den Anteil des Coronarsinus-Ausflusses an der Myokarddurchblutung
des linken Ventrikels.
Zschr. Kardiologie, 62, 593 (1973)
35. Hempelmann, G., Helms, U., Ziai, M., Piepenbrock, S.
Untersuchungen über die Beeinflussung durch Droperidol (Dehydrobenz-
peridol) bei Patienten mit vorgeschädigtem Myokard.
Prakt. Anaesth. 9, 232 (1974)
36. Henschel, W.F.
10 Jahre Neuroleptanalgesie - Rückblick, derzeitige Stellung und
Zukunft.
In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie, Ed: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1970, p. 3
37. Hensel, I., Bretschneider, H.J.
Pitot-Rohr-Katheter für die fortlaufende Messung der Coronar- und Nieren-
durchblutung im Tierexperiment.
Arch. Kreislaufforsch. 62, 249 (1970)

38. Hollmen, A.I., Mattila, M.A.K., Katila, M.J.
Prolonged therapeutic anaesthesia for the treatment of cardiogenic shock in myocardial infarction.
Nordisk Medicin 76 1122 (1966)
39. Hutschenreuter, K.
Das anaesthesiologische Risiko.
Anaesthesiologische Informationen 6, 261 (1976)
40. Janssen, P.A.J.
Zur Chemie morphinartiger Körper.
Anaesthesist 11, 1 (1962)
41. Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H., Verbruggen, F.J., van Nueten, J.M.
The pharmacology of dehydrobenzperidol, a new potent and short acting neurolept agent chemically related to haloperidol.
Arzneimittel-Forsch. 13, 205 (1963)
42. Janssen, P.A.J.
Diskussionsbeiträge auf dem IV. Internationalen Bremer NLA-Symposium 1969.
In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie, Ed: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1970, p. 228
43. Kaniak, J., Suchnicka, R., Zagrobeny, Z.
Treatment of Myocardial Infarction with Agents Used in Typ II Neuroleptanalgesia.
Polish Medical Science and History 12, 79 (1969)
44. Kedra, M., Pitera, A.
Neuroleptanalgesia II as a means of combating cardiac infarct pain.
Wiadomosci Lekarskie 23, 209 (1970)
45. Kettler, D., Braun, U., Cott, L.A., Gethmann, J.W., Hensel, I., Bretschneider, H.J.
Hämodynamische Parameter und Sauerstoffverbrauch des Herzens unter Neuroleptanalgesie - Untersuchungen am intakten Hund.
In: Neuroleptanalgesie, Ed: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1972, p. 35
46. Kettler, D.
Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des Herzens in Narkose.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 67 (1973)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
47. Kübler, W.
Tierexperimentelle Untersuchungen zum Myokardstoffwechsel im Angina-pectoris-Anfall und beim Herzinfarkt.
Bibl. Cardiol. (Basel), Vol. 21 (1968)

48. Kuschinsky, G., Lüllman, H.
Pharmakologie.
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1974, p. 28

49. Langrehr, D., Henatsch, H.D.
Wirkungen von Psychopharmaka auf den spinalen Eigenreflexapparat
und seine Antriebe (unter besonderer Berücksichtigung von Dehydro-
benzperidol).
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 9, 22 (1966)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

50. Lawin, P., Herden, H., Bardan, H., Berta, J.
Drei Herzstillstände bei der Einleitung der Neuroleptanalgesie Typ II
bei vorbehandelten Patienten mit vasodilatorischen Medikamenten.
Anaesthesist 15, 19 (1966)

51. Leitz, K.H., Hempelmann, G., Borst, H.G.
Postoperative Hämodynamik nach Mitralklappenersatz.
Thoraxchirurgie 20, 313 (1972)

52. Lillehei, R.C., Longerbeam, J.K., Bloch, J.H., Manax, W.G.
The modern treatment of shock on physiologic principles.
Clin. Pharmacol. Ther. 5, 63 (1964)

53. Lochner, W.
Physiologische Grundlagen einer Therapie des Kreislaufversagens.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 48, 1 (1970)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

54. Lochner, W.
Herz, In: Physiologie des Kreislaufs
Ed: E. Bauereisen, Band 1, p. 195
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1971

55. Long, G., Dripps, R.D., Price, H.L.
Measurement of Anti-Arrhythmic Potency of Drugs in Man: Effects of
Dehydrobenzperidol.
Anesthesiology 28, 318 (1967)

56. Luczak, J., Brodzinska, K., Skubiszynska, A., Szymdt, W.
Neuroleptanalgesia II in recent myocardial infarction.
Polish Med. J. 14, 1297 (1969)

57. Mason, D.T.
Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular
pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man.
Amer. J. Cardiol. 23 516 (1969)

58. Passian, J., Hess, W., Patschke, D., Tarnow, J., Brückner, J.B.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur alphablokierenden Wirkung
von Droperidol.
Vortrag auf dem VI. Bremer NLA-Symposion 1974 (im Druck)
59. Patschke, D.
Koronardurchblutung und myokardialer Sauerstoffverbrauch während
der Narkoseeinleitung.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 96 (1976)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
60. Püttner, J.
Über den fermentativen Abbau des Propanidids.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 4, 61 (1965)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
61. Rayford, C.R., Khouri, E.M., Lewis, F.B., Gregg, D.E.
Evaluation of use of left coronary inflow and oxygen content of
coronary sinus blood as a measure of left ventricular metabolism.
J. appl. Physiol. 14, 817 (1959)
62. Reinecke, A., Brückner, U., Patschke, D., Brückner, J.B.
Experimentelle Untersuchungen von Dehydrobenzperidol und Phenoxy-
benzamin im hämorrhagischen Schock.
Inß Neuroleptanalgesie, Ed: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1972, p. 53
63. Rowe, G.G., Maxwell, G.M., Castillo, C.A., Houston, J.H., Crumton, C.W.
Hemodynamics of mitralstenosis with special reference to coronary blood
flow and myocardial oxygen consumption.
Circulation 22, 559 (1960)
64. Rutishauser, W., Hirzel, H., Amende, I., Mehmel, H., Arbenz, U.
Myokardfunktion und Koronardurchblutung bei Koronarsklerose.
Schweiz. med. Wochenschr. 102, 1709 (1972)
65. Siegel, J.H., Sonnenblick, E.H.
Isometric time-tension relationship as an index of myocardial contractility.
Circulat. Res. 12, 597 (1963)
66. Siegel, J.H., Sonnenblick, E.H.
Quantification and prediction of myocardial failure.
Arch. Surg. 89, 1026 (1964)
67. Slama, H., Piiper, J.
Direktanzeigendes Rechenggerät zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mit
der Thermoinjektionsmethode.
Z. Kreislauf-Forsch. 53, 322 (1964)

68. Soga, D., Beer, R.
Myokardkontraktilität und Narkose.
Anaesthesist 21, 165 (1972)
69. Sonnenblick, E.H.
Oxygen consumption of the heart.
Amer. J. Cardiol. 22, 328 (1968)
70. Sonntag, H.
Coronardurchblutung und Energieumsatz des menschlichen Herzens unter verschiedenen Anaesthetika.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 79 (1973)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
71. Schaer, H.
Diskussionsbemerkungen auf dem IV. Internationalen Bremer NLA-Symposion 1969.
In: Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie, Ed: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1970, p. 228
72. Schaper, W.K.A., Jageneau, H.M., Bogaard, J.M.
Hemodynamic and respiratory responses to Dehydrobenzperidol, a potent neuroleptic compound in intact anesthetized dogs.
Arzneim.-Forsch. (Drug. Res.) 13, 316 (1963)
73. Spieckermann, P.G.
Untersuchungen über die Fehlerbreite einiger Näherungsverfahren zur vereinfachten und automatischen Auswertung von Thermodilutionskurven.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 291, 14 (1966)
74. Tammisto, T., Takki, S., Leikola, J.
Die Wirkung von Droperidol und Fentanyl auf den Kreislauf nach Propanidid- und Thiopental-Einleitung.
Anaesthesist 19, 418 (1970)
75. Tauberger, G., Schulte am Esch, J., Engelhardt, H.G., Wagner, H.
Tierexperimentelle Untersuchungen der Sympathikusaktivität und des Kreislaufs bei Neuroleptanalgesie.
Anaesthesist 24, 496 (1975)
76. Tauchert, M., Cott, L., Reploh, H.D., Strauer, B.E., Bretschneider, H.J.
Vergleichende Messungen der Coronardurchblutung mit der Argon-Fremdgas-methode und dem Druckdifferenzverfahren.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 312, 13 (1969)
77. Trautwein, W., Gauer, O.H., Koepchen, H.P.
Herz und Kreislauf.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 3, 323 (1972)

78. Trautwein, W., Gauer, O.H., Koepchen, H.P.
Herz und Kreislauf.
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 3, 348 (1972)
79. Van Nueten, J.M., Reneman, R.S., Janssen, P.A.J.
Specific Alpha-Adrenergic Blocking effect of Droperidol on isolated smooth muscles.
Janssen Pharmaceutica, Research Laboratoria, Dept. of Pharmacology Beerse, Belgien 1976
80. Wallace, A.G., Skinner, N.S., Mitchell, J.H.
Haemodynamic determinants of the maximal rate of rise of left ventricular pressure.
Amer. J. Physiol. 30, 205 (1963)
81. Whitwam, J.G., Russell, W.J.
Adrenergic blockade by droperidol in man.
In: Neuroleptanalgesie, Ed: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1972, p. 17
82. Yelnosky, J., Katz, R., Dietrich, E.V.
A study of some of the pharmacologic actions of droperidol.
Tox. appl. Pharmacol. 6, 37 (1964)
83. Zadeck, P.
Die Neuroleptanalgesie als Anaesthesieverfahren zur Schrittmacher-implantation.
In: Neuroleptanalgesie, Ed: W.F. Henschel
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1967, p. 103
84. Zierott, G.
Die Bedeutung der adrenergen Blockade für den hämorrhagischen Schock.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 52, 170 (1971)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
85. Zindler, M.
Absolute und relative Kontraindikation der Neuroleptanalgesie.
In: Die Neuroleptanalgesie, Ed: E. Rügheimer u. D. Heitmann
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1975, p. 45

Herrn Prof. Dr. J.B. Brückner danke ich für die Überlassung des Themas
und sein stets freundliches Entgegenkommen.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. W. Heß und Frau A. Mahlitz.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten: Heinrich Martin Solf, geb. am 20. 9. 1939
in Worbis/Thüringen

Eltern: Josef Solf, geb. am 25. 2. 1896
Margarethe Solf, geb. Mühlhaus, geb. am 17. 8. 1908

Schulbildung: 1945 - 1957 Grund- und Oberschule in Worbis
mit Abschluß der Reifeprüfung
1957 - 1958 Transportarbeiter
1958 - 1959 Physikstudium an der Friedrich-
Schiller-Universität in Jena
1960 Ergänzungsprüfung zum Abitur in Erlangen
1960 - 1968 Medizinstudium an der Freien Uni-
versität in Berlin
1962 - 1967 Dauerfamulatur auf der Inneren
Abteilung im Krankenhaus am Roseneck in Berlin
1969 Medizinisches Staatsexamen in Berlin

Beruf: 1969 - 1970 Medizinalassistent auf der Inneren
Abteilung im Toussaint Krankenhaus in Berlin
1970 Medizinalassistent auf der Chirurgischen
Abteilung im Krankenhaus Neukölln in Berlin
Seit 1970 Wissenschaftlicher Assistent am
Institut für Anaesthesiologie, Klinikum
Charlottenburg der Freien Universität Berlin

